BLUTVISKOSITÄT BEI EISENMANGEL

Hans-Christoph Sengespeik

1979

Aus der Kinderklinik der Universität München

im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Direktor: Prof. Dr. K. Betke

BLUTVISKOSITÄT BEI EISENMANGEL

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Christoph Sengespeik

aus

Eggersdorf - Berlin

München 1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Messmer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Herrn Prof. Dr. K. Betke danke ich sowohl für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik,als auch für die Korrektur der Arbeit,Herrn Prof. Dr. K. Messmer für die Übernahme des Koreferates.Herrn Prof. Dr. K. Riegel danke ich für die freundliche Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Neonatologielabor trotz Raummangels.Zu großem Dank bin ich ebenfalls Herrn P.D. Dr. O. Linderkamp verpflichtet,für die Überlassung des Themas,seinen wertvollen Anregungen und den fruchtbaren Diskussionen,die die auftretenden Schwierigkeiten oft erleichterten.Danken möchte ich auch Herrn Dr. H.J. Klose,Herrn P.D. Dr. J.G. Schöber und Frau Dr. Brodherr für ihre geistige und praktische Mithilfe.
Besonders möchte ich mich auch bei Fräulein Monika Güntner bedanken,die unermüdlich bei den Experimenten und den hämatologischen Routineuntersuchungen mithalf und bei neuen Versuchsanordnungen konstruktive Anregungen gab.
Ebenso gebührt Fräulein Birgit Oberste-Sirrenberg tiefer Dank,da durch ihre liebevolle und selbstlose Mitarbeit die vorliegende Arbeit ihr äußeres Bild bekam.Ihr Engagement war mir eine große Hilfe.
Bedanken möchte ich mich aber auch bei allen übrigen Mitarbeitern der Universitätskinderklinik,die mir in vielerlei Dingen Unterstützung gewährten.

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Einleitung 1

2. Untersuchungskollektiv 5

3. Untersuchungsmethoden 7

3.1. Entnahme und Behandlung der Blutproben 7

3.2. Erythrozytenparameter 8

3.2.1. Hämoglobinkonzentration 8

3.2.2. Erythrozytenzahl 9

3.2.3. Hämatokrit 9

3.2.4. Erythrozytenmaße und -indices 10

3.3. Serumeisen und Eisenbindungskapazität 10

3.4. Kapillarviskosimeter 11

3.4.1. Vorbemerkungen 11

3.4.2. Beschreibung des verwendeten Gerätes 17

3.4.3. Messung der Viskosität mit dem Kapillarviskosimeter 21

3.5. Kegel-Platte-Viskosimeter 22

3.5.1. Vorbemerkungen 22

3.5.2. Beschreibung des verwendeten Gerätes 25

3.5.3. Messung der Viskosität mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter 27

3.6. Berechnung des Hämoglobin - "Flusses" in g/sek 28

3.7. Statistik 30

4. Ergebnisse 38

5. Diskussion 61

5.1. Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) 61

5.2. Hämoglobintransport 69

6. Anhang 71

6.1 Kinder mit cyanotischen Herzvitien und cerebro-vaskulären Komplikationen 71

6.2. Schlußfolgerungen und therapeutische Konsequenzen 83

7. Zusammenfassung 84

8. Tabellen 87

9. Literaturverzeichnis 96

1. EINLEITUNG

Die Abhängigkeit der Viskosität vom Hämatokrit ist seit langem bekannt (Hess 1911, 1915) und bis heute Ziel zahlreicher Untersuchungen (Pirofsky 1952, Virgilio 1964, Merrill 1969, Chien et al. 1971). Dagegen sind Unterlagen über den Einfluß der Erythrozytengröße auf die Fließeigenschaften des Blutes spärlich und widersprechen sich zum Teil erheblich (Chien et al. 1967, Schmid-Schönbein et al. 1969 b, Weed 1970).

Die vorliegenden Untersuchungen beschränken sich darauf, die Viskosität von Mikro - und Normozyten in ihrer Beziehung zum Hämatokrit zu vergleichen.

Nach dieser Methode wurde die Blutviskosität verschiedener Tierspezies mit unterschiedlicher Erythrozytengröße verglichen (Trevan 1918, Ratke 1958, Stone et al. 1968, Usami et al. 1969). Hiervon fanden Nygaard et al. 1935 und Stone et al. 1968 eine deutliche Beziehung der Viskosität zum mitt-

leren korpuskulären Volumen; und zwar nimmt nach dieser Untersuchung die Viskosität bei gegebenem Hämatokrit mit abnehmender Erythrozytengröße zu.

2 Arbeitsgruppen untersuchten menschliches Blut von Patienten mit und ohne Eisenmangel (Strumia und Phillips 1963, Hershko und Carmeli 1970). Strumia und Phillips konnten keinerlei Zusammenhang von Blutviskosität und mittlerer Erythrozytengröße bei gegebenem Hämatokrit nachweisen. Die Berechnungen von Hershko und Carmeli ergaben dagegen eine positive Korrelation von Viskosität und mittlerer Erythrozytengröße.

Der Einfluß der Erythrozytengröße auf die Deformierbarkeit der Erythrozyten wurde von Card und Weintraub (1971) gemessen, die experimentell bei Kaninchen einen schweren Eisenmangel erzeugten und eine erheblich reduzierte Deformierbarkeit von Mikrozyten ermittelten.

Der Versuch, die Fließeigenschaften von Erythrozyten aus der Beziehung von Viskosität und Häma-

tokrit zu ermitteln, erscheint problematisch, da die Viskosität in erster Linie vom Hämatokrit, weniger von den korpuskulären Eigenschaften der Erythrozyten abhängt (Hershko und Carmeli 1970).

Zweckmäßiger, wenn auch aufwendiger ist, den Hämatokrit auf einen festen Wert einzustellen, so daß Beziehungen von Viskosität und mittlerem korpuskulärem Volumen ohne Einfluß des Hämatokrites aufgestellt werden können (Schmid-Schönbein 1971).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Viskosität von Nativblut mit Erythrozyten unterschiedlichen mittleren Volumens mit einem Kapillar - und einem Kegel-Platte-Viskosimeter, sowie von Blut, dessen Hämatokrit auf 60 Vol% eingestellt wurde, mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter gemessen.

Die klinische Bedeutung der vorliegenden Arbeit liegt darin, daß Kinder mit angeborenen cyanotischen Herzfehlern insbesondere dann zur Entwicklung von cerebro-vaskulären Ereignissen neigen, wenn

zugleich ein Eisenmangel besteht (Tylor et al. 1957, Rossi et al. 1961, Weippl 1961, Martelle und Linde 1961, Kontras und Bodenbender 1968, Cottrill und Kaplan 1973, Phornphutkul et al. 1973, Linderkamp et al. 1976).
Deshalb wurden unter diesem Gesichtspunkt 43 Kinder mit angeborenen cyanotischen Herzvitien in die Untersuchung einbezogen. 6 dieser Kinder hatten kurz zuvor einen cerebralen Insult erlitten.

Neben den Kindern wurden auch neugeborene Ferkel untersucht, da diese Tiere meist in wenigen Tagen einen schweren Eisenmangel entwickeln, wenn ihnen kein Eisen zugeführt wird (Walser und Schwarz 1969).

2. UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV

Es wurden untersucht:

1. Mit dem Kapillarviskosimeter (Nativblut):

   116 Kinder ohne Eisenmangel (MCV > 80 fl),

   42 Kinder mit Eisenmangel (MCV < 80 fl).

2. Mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter (Nativblut):

   47 Kinder ohne Eisenmangel (MCV > 80 fl),

   28 Kinder mit Eisenmangel (MCV < 80 fl).

3. Mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter:

   59 Kinder bei einem auf 60 Vol% eingestellten Hämatokrit (Plasma und Humanalbumin).

4. Mit dem Kapillarviskosimeter (Nativblut):

   100 Ferkel im Alter von 1 - 11 Tagen.

5. Mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter (Nativblut):

   64 Ferkel ohne Eisenmangel (MCV > 65 fl),

   23 Ferkel mit Eisenmangel (MCV < 65 fl).

6. Mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter:

   43 Ferkel bei einem auf 60 Vol% eingestellten$ Hämatokrit (Plasma).

Die 59 Kinder, deren Blutviskosität bei einem Hämatokrit von 60 Vol% untersucht wurde, wiesen angeborene cyanotische Herzfehler auf. Die Viskosität von Nativblut (2.) wurde zusätzlich bei 16 Kindern mit verschiedenen Erkrankungen untersucht. Die Ergebnisse von 6 Kindern mit cyanotischen Herzvitien und cerebrovaskulären Komplikationen werden im Anhang besprochen.

3. UNTERSUCHUNGSMETHODEN

3.1. Entnahme und Behandlung der Blutproben

Die Blutproben wurden stets ohne Stauung entnommen. Für die Messung der Viskosität und der Erythrozytenparameter wurde die Gerinnung durch pulverisiertes Kalium-EDTA gehemmt. Die Bestimmung von Eisen und totaler Eisenbindungskapazität erfolgte im Serum geronnenen Blutes ohne Zusätze.

Die Einstellung des Hämatokrites auf 60 Vol% wurde folgendermaßen durchgeführt:

Nach Zentrifugieren der Blutprobe wurde das Plasma abpipettiert, anschließend das verbleibende Plasma und die oberste Zellschicht, die Leukozyten etc. enthielt ("buffy coat"), entfernt.

1 ml gepackte Erythrozyten wurden mit 0,6 ml Plasma, bzw. 0,6 ml 1% Albumin in NaCl - Phosphatpuffer (Osmolalität 300 mOsm/l; pH 7,4) vermischt und der resultierende Hämatokrit gemessen. Wenn der Hämatokrit von 60 $\pm$ 1 Vol% abwich, wurde durch Zugabe von Erythrozyten bzw. Plasma erneut eingestellt, bis der

gewünschte Hämatokrit erreicht war.
Für die Messung der Viskosität mit der Kapillare waren 0,2 ml, mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter 1,5 ml Blut erforderlich.

3.2. Erythrozytenparameter

Die Erythrozytenparameter wurden aus den für die Viskositätsuntersuchungen abgenommenen Blut in Doppelansätzen untersucht.

3.2.1. Hämoglobinkonzentration

Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration erfolgte nach der Hämoglobincyanid-Methode (Betke et al. 1964) in Verbindung mit dem Coulter Counter* (Dawes und Park 1970). Das Prinzip beruht auf der Umwandlung von Hämoglobin in Cyanmethämoglobin. Diese Verbindung wird bei einer Wellenlänge von 540 nm photometrisch gemessen.

*Fa. Coulter Electronics Ltd., Dunstable, England

3.2.2. Erythrozytenzahl

Die Erythrozyten wurden mit dem Coulter Counter gezählt (Müller-Prasuhn 1970). Das Prinzip besteht darin, daß durch eine Kapillaröffnung tretende Erythrozyten den elektrischen Widerstand zwischen 2 Elektroden erhöhen.

3.2.3. Hämatokrit

Die Hämatokritbestimmung erfolgte mit der Mikrohämatokritzentrifuge*. Diese Zentrifuge hat eine Umdrehungszahl von 12000 Umdrehungen pro Minute, wodurch auf das Blut in den Kapillaren eine Beschleunigung von 12000 g ausgeübt wird (Dittrich 1963). Der Hämatokrit wurde in Doppelansätzen bestimmt und die Ergebnisse gemittelt. Die Zentrifugationszeit betrug 10 Minuten. Die von dem "International Comitee for Standardization in Hematology" (von Boroviczêny 1966) herausgegebenen

*Hawskley Ltd., London

Richtlinien wurden exakt eingehalten: Die weiße Zellschicht ("buffy coat") wurde nicht in die Erythrozytensäule einbezogen. Die Blutproben wurden vor dem Einfüllen in die Kapillaren vorsichtig geschüttelt, um das Hämoglobin vollständig zu oxygenieren. Die Erythrozyten werden dadurch kleiner.

3.2.4. Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)

Das mittlere Volumen der einzelnen roten Blutzellen(MCV) wurde nach der Formel von Wintrobe (1967) berechnet:

$$MCV\ (fl) = \frac{Hkt\ (Vol\%) \cdot 10}{Ery\ (Mill/\mu l)}$$

3.3. Serumeisen und Eisenbindungskapazität

Die Bestimmung der Konzentrationen von Serumeisen (Fe) und totaler Eisenbindungskapazität (EBK) erfolgte nach der von Ramsay (1957) beschriebenen und von Lauber (1965) modifizierten Methode. Das

Prinzip besteht darin, daß im Serum das 3-wertige Eisen durch ein anionenaktives Detergenz ("Teepol") vom Transferrin abgespalten, durch Natriumdithionit in die 2-wertige Form überführt, daraufhin an Bathophenanthrolindisulfonat gekoppelt wird. Der entstehende Farbkomplex wird dann bei 546 nm photometrisch gemessen. Für die Eisenbindungskapazität wird das Transferrin vollständig mit Eisen-III-Chlorid abgesättigt. Das überschüssige Eisen wird an Magnesiumkarbonat gebunden, dann abzentrifugiert. Der Überstand wird daraufhin gemäß der Eisenbestimmung behandelt.

3.4. Kapillarviskosimeter

3.4.1. Vorbemerkungen

Homogene oder Newtonsche Flüssigkeiten strömen in zylindrischen Rohren laminar, wenn das Rohr einen konstanten Durchmesser aufweist und der die Bewegung der Flüssigkeit erzeugende Druck-

gradient nicht zu hoch ist (Pirofsky 1952, Jones 1966).

Laminarer Flüssigkeitsstrom bedeutet, daß die höchste Strömungsgeschwindigkeit entlang der Achse des Zylinders herrscht, mit der Entfernung von der Achse abnimmt und in der unmittelbar der Zylinderwand anliegenden Flüssigkeitsschicht 0 wird. Es besteht also in durchströmten zylindrischen Röhren ein Geschwindigkeitsgradient (Schergrad) quer zur Strömungsrichtung.

Um bei einer Flüssigkeit mit der ihr eigenen Viskosität (η, in Poise) einen bestimmten Geschwindigkeitsgradienten (γ, in sek^{-1}) zu erhalten, muß eine von der Viskosität abhängige Scherkraft oder Schubspannung (τ, in dyn/cm^2) in Richtung des Flüssigkeitsstromes wirken.

Der Schergrad ist bei gegebener Scherkraft um so geringer, je höher die Viskosität ist. Daher ist der Schergrad umgekehrt, die Scherkraft direkt pro-

portional der Viskosität:

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma} \qquad (1)$$

Für Kapillarviskosimeter gilt zur Berechnung der Viskosität das Hagen-Poiseuillesche Gesetz (Hagen 1839, Poiseuille 1840).

$$\eta = \frac{\Delta p}{Q} \cdot \frac{\pi}{8} \cdot \frac{r^4}{l} \qquad (2)$$

Δp Druckabfall in der Kapillare (dyn/cm^2)

Q Blutfluß (ml/sek)

r Radius der Kapillare (cm)

l Länge der Kapillare (cm)

Die Dimension der Viskosität ist: $dyn \cdot sek \cdot cm^{-2}$ oder Poise: 1 Poise = 100 centipose (cP).

Zur Messung der Viskosität von Flüssigkeiten mittels Kapillarviskosimeter müssen also Radius und Länge der Kapillare, Druckdifferenz und Durchflußmenge pro Zeiteinheit in der Kapillare bekannt sein. Am schwierigsten ist der Kapillarradius exakt zu messen. Der einfachste Weg, die Viskosität in Kapillaren zu untersuchen ist, das Gerät mit

einer Flüssigkeit bekannter Viskosität zu eichen und die Viskosität der zu untersuchenden Flüssigkeit hierzu in Beziehung zu setzen. Zur "Eichung" bietet sich Wasser an, da es bei einer Temperatur von 20°C eine Viskosität von ziemlich genau 1cP besitzt (Pirofsky 1952).

Setzt man die Durchlaufzeiten identischer Mengen von Testflüssigkeit und Wasser zueinander in Beziehung, so ergibt sich die Viskosität in Relation zu der von Wasser.

Die Temperaturabhängigkeit der Viskosität von Wasser und Blut weist keinen wesentlichen Unterschied auf, so daß eine exakte Temperatureinstellung nicht notwendig ist (Rand et al. 1964, Burton 1969). Da Wasser bei einer Temperatur von 37°C eine Viskosität von 0,6947 cP besitzt, muß die berechnete Viskosität mit 0,6947 multipliziert werden, um die Viskosität bei 37°C zu erhalten (Pirofsky 1952, Stone et al. 1968).

Die Blutviskosität in Kapillaren nimmt bei gegebenem Hämatokrit mit dem Kapillardurchmesser ab (Fahraeus und Lindqvist 1931, Braasch und Jennet 1968, Barras 1971). Dieser Fahraeus-Lindqvist-Effekt wirkt, wenn der Kapillardurchmesser unter 0,3 mm liegt.

Wichtig ist, daß die Strömungsgeschwindigkeit einen durch die Reynold-Zahl (Gleichung 3) vorgegebenen Wert in den Kapillaren nicht überschreitet, da dann Turbulenzen auftreten (Reynolds 1883, Chien 1972). Diese Grenze liegt bei einer Reynold-Zahl von 970 $\pm$ 80 (Coulter und Pappenheimer 1949). Die Reynold-Zahl (Re) läßt sich aus Dichte (ϱ), Viskosität (η) und Fluß (Q) der Testflüssigkeit und dem Radius (r) der Kapillare berechnen.

$$Re = \frac{\varrho \cdot Q}{\eta \cdot \pi \cdot r} \qquad (3)$$

Der Schergrad an der Wand von Kapillaren läßt sich zwar berechnen (Thurston 1975), allerdings nimmt

der Schergrad von außen nach innen kontinuierlich bis auf 0 ab.

Kapillarviskosimeter sind daher nicht brauchbar, wenn das Fließverhalten bei bekanntem Schergrad gemessen werden soll. Hierfür ist das Kegel-Platte-Viskosimeter geeignet, da sich der Schergrad exakt einstellen läßt (Wells et al. 1962).

Da es sich bei Blut um eine inhomogene Flüssigkeit handelt, sind bei Verwendung beider Methoden der Viskositätsmessung die Scherkräfte - beim Kapillarviskosimeter zusätzlich der Schergrad - ungleichmäßig verteilt.
Es wird somit von inhomogenen Suspensionen wie Blut nach Gleichung (1) eine mittlere Viskosität berechnet, die deshalb als scheinbare ("apparente") Viskosität (η') bezeichnet wird (Chien 1972).

3.4.2. Beschreibung des verwendeten Gerätes

Bei dem verwendeten Kapillarviskosimeter handelte es sich um einen eigenen Versuchsaufbau mit folgendem Schema:

Die Kapillare bestand aus Glas und war handgezogen. Der Durchmesser wurde mit Hilfe des Hagen-Poiseuille-Gesetzes berechnet, Wandparallelität und Durchmesser mikroskopisch geprüft.

Die Kapillare wurde mittels zweier Klemmen senkrecht eingespannt und war von einer Glasrohrspirale umgeben, durch die Wasser von 37°C Temperatur floß. Zur Reduzierung der Wärmeabstrahlung wurde die Spirale mit Silberfolie umwickelt.

An die obere Öffnung der Kapillare wurde nach Einbringen von 0,2 ml der Testflüssigkeit ein Schlauch angeschlossen, der einerseits mit einem Druckluftbehälter unter Zwischenschaltung eines Reduzierventils und Durchflußmessers, andererseits mit einem Wasserschloß in Verbindung stand. Das Wasserschloß war stets auf einen Druck von

50 cm Wasser eingestellt.

In Vorversuchen wurde ermittelt, daß sämtliche Schläuche, Zwischenstücke und das Wasserschloßrohr einen Durchmesser von mindestens 0,8 cm haben müssen, damit der Druck nicht in Abhängigkeit vom Gasfluß über den eingestellten Druck von 50 cm Wassersäule ansteigt (Abb. 1). Der Druckgradient in der Kapillare betrug ebenfalls 50 cm Wassersäule, da der Druck am unteren Ende der zu untersuchenden Flüssigkeit praktisch 0 war.

Nach jeder Messung wurde die Kapillare mit Dekonex^{R} gereinigt, anschließend mehrmals mit destilliertem Wasser durchgespült und mit Druckluft getrocknet.

Vor jeder Untersuchung einer Blutprobe wurde dreimal die Zeit gemessen, die 0,2 ml destilliertes Wasser brauchen, um die Kapillare zu durchströmen. Der Quotient aus der Strömungszeit der Blutprobe und dem Mittelwert der 3 Wasserproben ergab nach

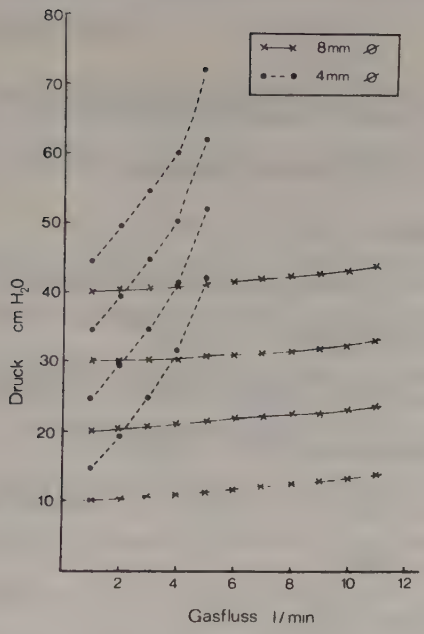

Abb. 1

Abhängigkeit des Druckes in den Röhren und Schläuchen vom Gasfluß und der lichten Weite des Röhren-Schlauch-Systems.

Multiplikation mit 0,6947 die scheinbare Viskosität.

Das Viskosimeter hatte folgende Daten, die in die Poiseuille'sche Gleichung eingehen:

Kapillarlänge (enger Teil) 0,44 cm

Druckgradient 50 cm Wassersäule = 49033 dyn/cm^2

Volumen der Testflüssigkeit 0,2 ml

Durchflußzeit von 0,2 ml Wasser 50,7 $\pm$ 7,3 sek

Viskosität von Wasser bei 37°C 0,6947 cP

(Stone et al. 1968 aus Handbook of Chemistry and Physics 1962)

Radius der Kapillare 50 μm

Die Reynold-Zahl des verwendeten Systems beträgt bei einem Hämatokrit von 45 Vol% ca. 7,4: liegt also weit unter der kritischen Grenze von 970 (s.o.).

3.4.3. Messung der Viskosität mit dem Kapillarviskosimeter

Die Untersuchungen erfolgten durch Doppelbestimmungen und innerhalb kurzer Zeit nach Blutentnahme.

Bei dem Kapillarviskosimeter wurde zuerst das Wasser in der die Kapillare umgebenden Spirale auf 37°C erwärmt, sodann 0,2 ml destilliertes Wasser in den oberen verbreiterten Teil der Kapillare eingefügt und danach Druckluft über einen zweiten Einfüllstutzen zugeführt. Der Gasfluß betrug 1 Liter pro Minute. Erreichte der untere Konus des destillierten Wassers oder des Blutes einen bestimmten Punkt, der mikroskopisch als Ende der Kapillare festgestellt und markiert war, wurde eine Stoppuhr in Gang gesetzt. War der obere Rand der Probe an diesem Punkt angelangt, wurde gestoppt. Bei destilliertem Wasser wurde die Messung dreimal wiederholt und die Zeiten dann gemittelt.

Für den Blutwert wurde die mittlere Zeit von 2 Blutdurchläufen genommen.
Das Verhältnis der Durchlaufzeit von Blut zu der Durchflußzeit von destilliertem Wasser ergab die scheinbare Viskosität (η) des Vollblutes. Nach jedem Durchlauf wurde die Kapillare, wie in 3.4.2. beschrieben, gereinigt.
Abschließend wurde auf dieselbe Art die Plasmaviskosität ermittelt.

3.5. Kegel-Platte-Viskosimeter

3.5.1. Vorbemerkungen

Wird Flüssigkeit zwischen 2 gegeneinander rotierende, parallele Platten gebracht, so werden die Flüssigkeitsschichten zwischen den Platten um so stärker geschert, je höher die Umdrehungszahl und je weiter der Abstand von der Rotationsachse ist. Die Scherung ist andererseits um so geringer, je weiter der Ab-

stand der Platten ist, da die Scherung zwischen sich ausbildenden Flüssigkeitsschichten stattfindet und die Anzahl der Schichten mit dem Abstand der Platten zunimmt.

Vergrößert man den Abstand der Platten von der Rotationsachse zur Peripherie kontinuierlich, so läßt sich die sonst vorhandene Zunahme des Schergrades mit der Entfernung vom Zentrum ausgleichen, so daß der Schergrad bei gegebener Umdrehungszahl unabhängig vom Abstand von der Rotationsachse konstant bleibt.

Dieses Prinzip wird vom Kegel-Platte-Viskosimeter verwirklicht. Bei diesem Gerät rotiert ein flacher Kegel auf einer ebenen Platte. Der Schergrad hängt allein von der Umdrehungszahl des Kegels ab. Er läßt sich für eine bestimmte Entfernung von der Rotationsachse (r, in cm) aus der Geschwindigkeit (V_p, in cm/sec) und dem Abstand von Kegel und Platte an einem bestimmten Punkt (H, in cm) berechnen (Wells et al. 1961).

$$\dot{\gamma} = \frac{V_p}{H} \qquad (4)$$

Die Geschwindigkeit (V_p, in cm/sek) berechnet sich aus Kreisumfang (r, in cm) und Umdrehungszahl (U, in sek^{-1}).

$$V_p = 2 \cdot \pi \cdot r \cdot U \qquad (5)$$

Der Abstand zwischen Kegel und Platte aus dem Radius (r, in cm) und dem Winkel (θ).

$$H = r \cdot \sin \theta \qquad (6)$$

Hieraus folgt für den Schergrad an einem gegebenen Punkt:

$$\dot{\gamma} = \frac{V_p}{H} = \frac{2 \cdot \pi \cdot r \cdot U}{r \quad \sin \theta} = \frac{2 \cdot \pi \cdot U}{\sin \theta} \qquad (7)$$

Da der Winkel zwischen Kegel und Platte festgelegt ist, hängt der Schergrad allein von der Umdrehungszahl des Kegels ab. Die Viskosität ergibt sich, wie beim Kapillarviskosimeter, aus Schubspannung (τ) und Schergrad ($\dot{\gamma}$).

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma} \qquad (8)$$

Bei festgelegtem Schergrad wird die Schubspannung von der Viskosität bestimmt.
Um dies zu ermöglichen, muß mit steigender Viskosität eine zunehmende Kraft (hier: Drehmoment) auf den rotierenden Kegel einwirken. D.h., das Drehmoment nimmt proportional mit der Viskosität zu. Aus dem Drehmoment läßt sich einerseits die Schubspannung, andererseits die Viskosität berechnen.

3.5.2. Beschreibung des verwendeten Gerätes

Bei dem verwendeten Gerät wird die von der Viskosität der Testflüssigkeit abhängende Gegenkraft auf eine Feder übertragen, die um so mehr verdreht wird, je visköser die Flüssigkeit ist.
Die Torsion der Feder wird auf eine Skala über-

tragen, ein Zeiger proportional zur Viskosität abgelenkt.

Die Umdrehungszahl des Kegels kann auf bestimmte Werte zwischen 0,3 und 60 Umdrehungen pro Minute eingestellt werden. Sie entsprechen Schergraden von 1,15 bis 230 sek^{-1}. Exakte Messungen der Blutviskosität sind jedoch nur in einem Schergradbereich von 23 bis 230 sek^{-1}, bei niedrigem Hämatokrit (etwa unter 3o Vol%) nur bei 115 und 230 sek^{-1} möglich.

Die Platte besitzt eine Wand, deren Zwischenraum Wasser enthält, das mit Hilfe eines Thermostaten auf 37°C erwärmt wird.

Um eine genügend große Meßgenauigkeit zu erhalten, ist wiederholte Eichung mittels eines Mikrometerringes am unteren Ende des Aluminiumzylinders nötig. Durch Drehen am Ring wird der Zwischenraum von Platte zu Kegel verändert. Eine volle Umdrehung bewirkt ein Heben oder Fallen des Bechers um $6{,}09 \cdot 10^{-6}$ cm. Geeicht wird mit einem auf eine

bestimmte Viskosität eingestellten standardisiertem Eichöl.

Der Kegel hat einen Durchmesser von 4,815 cm und einen Winkel von 1,565°, die Platte einen Durchmesser von 5,30 cm und eine Tiefe von 1,74 cm. Das maximale Federdrehmoment des von uns verwendeten Gerätes beträgt 673,7 dyn/cm.

3.5.3. Messung der Viskosität mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter

Für das Kegel-Platte-Viskosimeter wurden 1,5 ml Blut verwendet. Die Temperatur, mit der von einem Thermostaten erwärmtes Wasser durch den Meßbecher zirkulierte, betrug, wie beim Kapillarviskosimeter, 37°C. Die Messung erfolgte nach jeweils genau 30 Sekunden, da sich dann der Zeiger auf der Anzeigeskala stabilisiert hatte. Die Plasmaviskosität wurde ebenfalls bestimmt. Jede Blutprobe wurde, soweit möglich, bei verschie-

denen Schergraden untersucht, wobei mit der höchsten Umdrehungszahl pro Minute, entsprechend dem höchsten Schergrad, begonnen wurde.
Vor jeder Messung wurde das Gerät mit einem Eichöl geeicht, dessen Viskosität bei 37°C 4,0 cP beträgt. Nach jeder Untersuchung wurden der Probenbecher und der Kegel mit destilliertem Wasser gereinigt.

3.6. Berechnung des Hämoglobin - "Flusses" in g/sek

Da der Blutfluß (Q) in Milliliter pro Sekunde durch die gewählte Kapillare bekannt ist, läßt sich der Hämoglobin - "Fluß" nach folgender Formel berechnen:

Hämoglobin -"Fluß" (mg/sek) = Q (ml/sek) · Hämoglobinkonzentration (mg/ml) (9)

Mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter werden keine Durchflußzeiten gemessen.

Um einen Vergleich des Hämoglobin - "Flusses" im Kegel-Platte-Viskosimeter mit dem in der Kapillare zu ermöglichen, wurden fiktive Flußraten ermittelt. Hierzu wurde mit Daten, die mit dem Kapillarviskosimeter bestimmt wurden, gerechnet:
Da sich die Viskosität in der Kapillare aus dem Quotienten der Durchflußzeiten von Blut und Wasser ergibt, ließen sich die Durchflußzeiten von Blut aus der Viskosität und der mittleren Durchflußzeit von Wasser (50,7 sek) berechnen.

$$t_{Blut} = \eta' \cdot 50{,}7 \text{ sek} \qquad (10)$$

Bei einer Blutmenge von 0,2 ml, die bei der Kapillarviskosimetrie verwendet wurde, ergibt sich rechnerisch für den Blutfluß (Q) im Kegel-Platte-Viskosimeter:

$$Q = \frac{0{,}2 \text{ ml}}{t_{Blut}} = \frac{0{,}2 \text{ ml}}{\eta' \cdot 50{,}7} \qquad (11)$$

und für den Hämoglobin - "Fluß":

$$\text{Hämoglobin - "Fluß" (mg/sek)} = \frac{0{,}2 \text{ ml} \cdot \text{mg Hb/ml}}{\eta' \cdot 50{,}7 \text{ sek}} \qquad (12)$$

3.7. Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der "Angewandten Statistik" von Sachs (1974) durchgeführt.

Berechnet wurden Beziehungen zwischen Viskosität und Hämatokrit, sowie Viskosität und mittlerem Zellvolumen bei eingestelltem Hämatokrit, in Form halblogarithmischer Regressionsgleichungen:

$$\lg y = \lg a + b \cdot x$$

oder

$$y = ab^x$$

oder

$$y = ae^{bx}$$

Hierzu wurden die Viskositätsdaten logarithmiert. Zu jeder Regressionsgleichung wurde der Korrelationskoeffizient (r), die Signifikanz des Korrelationskoeffizienten gegen 0 (2α), die Standardabweichung der Y - Werte (berechnet aus der Regressionsgleichung) für ein gegebenes x ($Sy \cdot x$) und der 95% - Vertrauensbereich um den Achsenab-

schnitt ($a^{\pm}$) und den Regressionskoeffizienten ($b^{\pm}$) berechnet.

Die Beziehungen von Viskosität und Hämatokrit wurden in der Regel für Mikro - und Normozyten getrennt berechnet und die beiden Regressionskoeffizienten in Form der Annahme bzw. Ablehnung der Nullhypothese verglichen.

Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mit den üblichen Formeln berechnet. Der Vergleich von Mittelwerten wurde nach dem t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe eines Tischrechners*.

*Diehls combitron S

4. ERGEBNISSE

Die Abbildungen 3 - 4 zeigen die Einzelwerte und berechneten Regressionen der scheinbaren Kapillarviskosität in ihrer Beziehung zum Hämatokrit menschlichen Blutes. Die Daten von Normo - und Mikrozyten sind mit geschlossenen bzw. offenen Symbolen eingetragen. Erythrozyten mit einem mittleren Zellvolumen von unter 80 fl wurden als mikrozytär angenommen.

Mikrozyten zeigen bei einem gegebenen Hämatokrit - vor allem im höheren Hämatokritbereich - höhere scheinbare Viskositäten als Normozyten (Abb. 2-4). Der Anstieg der scheinbaren Viskosität mit dem Hämatokrit von Mikrozyten ist signifikant steiler als der von Normozyten ($p < 0{,}025$).
In Abbildung 4 sind die berechneten Regressionen von Mikro - und Normozyten verlängert durch Mittelwertskurven, die durch Einstellen von je 3 Blutproben mit mikro - und normozytären Erythrozyten

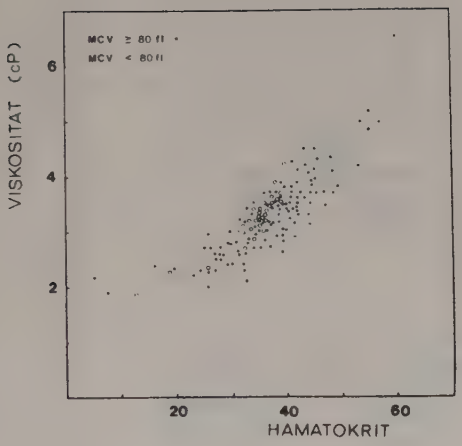

Abb. 2

Beziehung von scheinbarer Viskosität und Hämatokrit menschlichen Blutes, gemessen mit dem Kapillarviskosimeter.

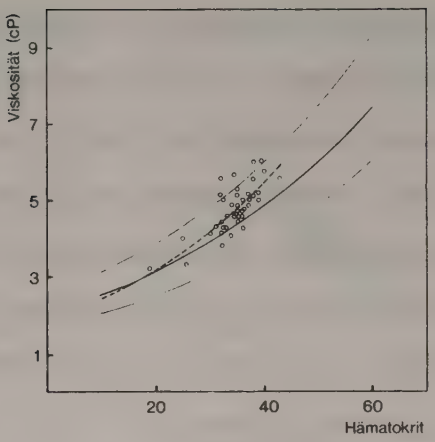

Abb. 3

Beziehung von scheinbarer Viskosität und Hämatokrit menschlichen Blutes (Kapillarviskosimeter). Eingezeichnet sind als 95%-Vertrauensbereich der 2s-Bereich von Normozyten und die Einzelwerte und Regression von Mikrozyten (o). MCV $>$ 80 fl bzw. $<$ 80 fl. Die Regressionskoeffizienten der beiden Beziehungen sind signifikant verschieden ($p < 0{,}025$).

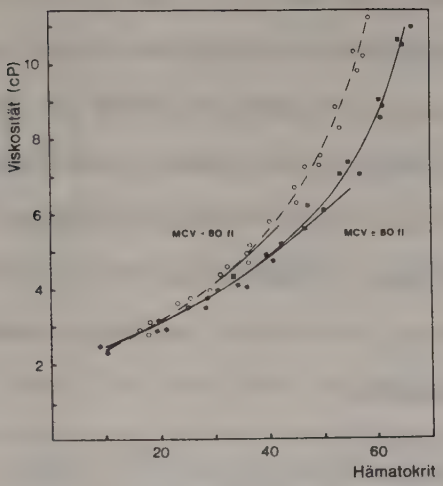

Abb. 4

Beziehung von scheinbarer Viskosität (Kapillarviskosimeter) und Hämatokrit menschlichen Blutes. Eingezeichnet sind die Regressionen von Normo- und Mikrozyten der Abb. 3 und die Mittellinie der Einzelwerte von jeweils 3 Blutproben von Normo- (■) und Mikrozyten (O), deren Hämatokrit auf bestimmte Werte eingestellt wurde.

auf bestimmte Hämatokrite gewonnen wurde.
In ihrer Beziehung zum Hämatokrit liegt die mit dem Kapillarviskosimeter gemessene scheinbare Viskosität von Normozyten in dem Bereich der mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter ermittelten Viskositäten des Schergrades von 115 sek^{-1} (Abb. 8). Dagegen steigt die scheinbare Viskosität von Mikrozyten wesentlich steiler an, als die mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter bestimmte.

Die Daten und Regressionen, die aus den Untersuchungen mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter stammen, sind in den Abbildungen 5 - 20 eingezeichnet.
In dem Hämatokritbereich von 30-40 Vol% zeigen die Normo - und Mikrozyten gleiche Viskositäten. Bei höheren Hämatokriten liegt die Viskosität von Mikrozyten meist über der von Normozyten (Abb. 5-7). Daher steigt die Viskosität von Mikrozyten mit dem Hämatokrit steiler an, als die von Normozyten. Signifikant allerdings nur bei einem Schergrad von 23 sek^{-1} ($p < 0,01$).

Abbildung 7 zeigt deutlich, daß der steilere Anstieg der Viskosität mit dem Hämatokrit von Mikrozyten im Vergleich mit Normozyten um so ausgeprägter ist, je niedriger der gewählte Schergrad.

Der Einfluß des mittleren Zellvolumens auf die Viskosität menschlicher Erythtrozyten bei eingestelltem Hämatokrit (60 Vol%) geht aus den Abbildungen 9 und 10 hervor.

In Abbildung 9 ist die Viskosität von in Plasma bzw. Humanalbuminlösung suspendierten Erythrozyten (Hämatokrit 60 $\pm$ 1 Vol%) gegen das MCV aufgetragen.

Die Viskosität nahm mit sinkendem MCV zu. Dabei war der Viskositätsanstieg der in Plasma suspendierten Erythrozyten wesentlich steiler als der von in Albumin suspendierten Zellen.

Abbildung 10 zeigt den Einfluß von MCV und Scherkraft (= Viskosität x Schergrad) auf die Viskosität. Die Viskosität der Mikrozyten war signifikant höher als die der Normo- und Makrozyten (Tabelle 1 und 2). Bei einer Scherkraft von 3 dyn/cm^2 war die Viskosi-

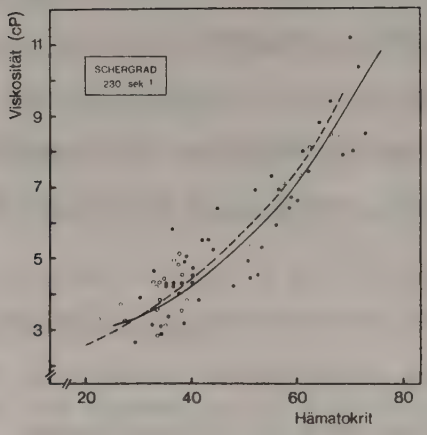

Abb. 5

Beziehung von Viskosität und Hämatokrit menschlichen Blutes bei einem Schergrad von 230 sek^{-1} (Kegel-Platte-Viskosimeter). Eingezeichnet sind die Einzelwerte und Regressionen von Normo- (●) und Mikrozyten (O). MCV > 80 fl bzw. < 80 fl. Die Regressionskoeffizienten sind nicht signifikant verschieden ($p > 0,05$).

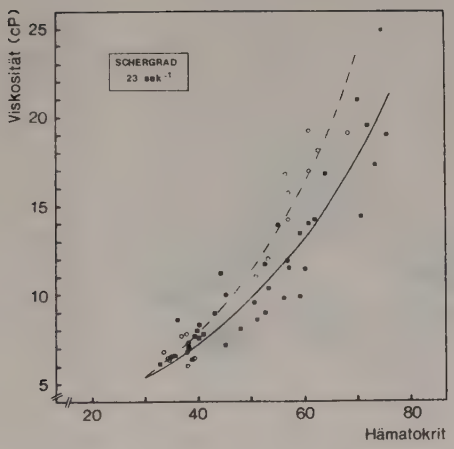

Abb. 6

Beziehung von Viskosität und Hämatokrit menschlichen Blutes bei einem Schergrad von 23 sek^{-1}. Eingezeichnet sind die Einzelwerte und Regressionen von Normo- (●) und Mikrozyten (O). Die Regressionskoeffizienten sind signifikant verschieden ($p < 0,01$).

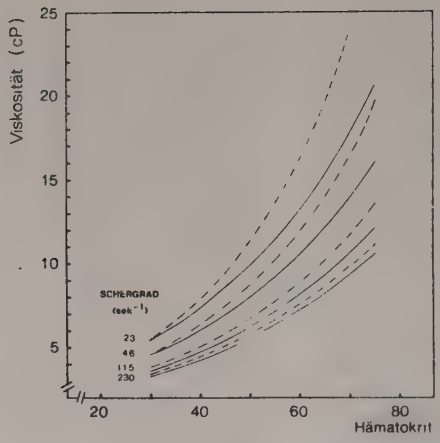

Abb. 7

Beziehungen von Viskosität und Hämatokrit menschlichen Blutes bei verschiedenen Schergraden (Kegel-Platte-Viskosimeter). Eingezeichnet sind die Regressionen von Normo- (———) und Mikrozyten (- - - -).
MCV < 80 fl bzw. > 80 fl.

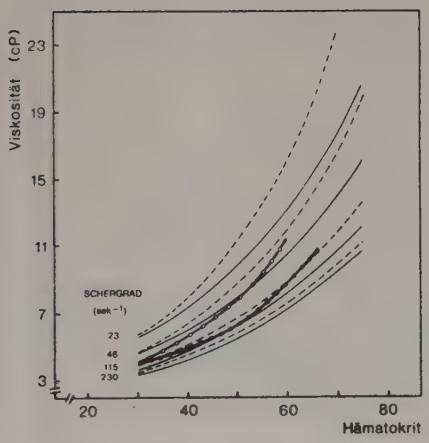

Abb. 8

Beziehungen von Viskosität und Hämatokrit menschlichen Blutes bei verschiedenen Schergraden (Kegel-Platte-Viskosimeter). Eingezeichnet sind die Regressionen von Normo- (———) und Mikrozyten (- - - -) und die Regressionen von Normo- (■) und Mikrozyten (□), gemessen mit dem Kapillarviskosimeter.

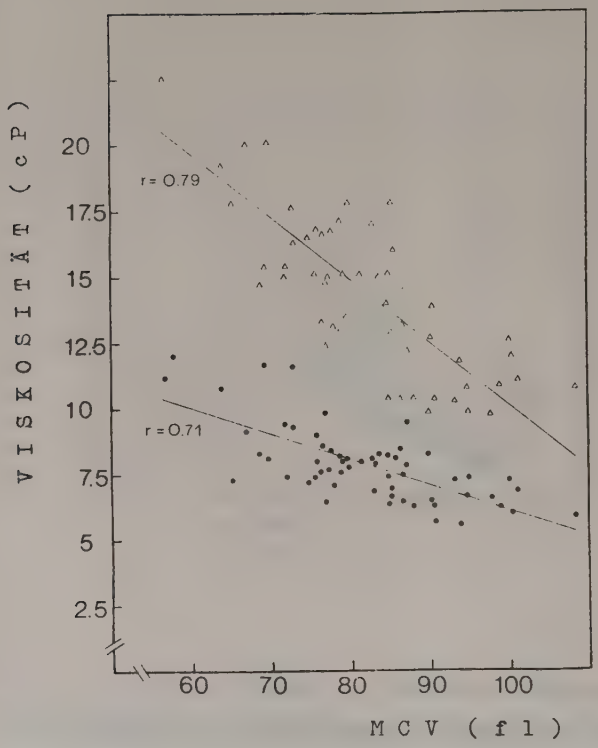

Abb. 9

Beziehung von Viskosität und MCV bei einem Schergrad von 23 sek^{-1} und einem Hämatokrit von 60 Vol%.

△ in Plasma
• in Albumin
> suspendierte Erythrozyten

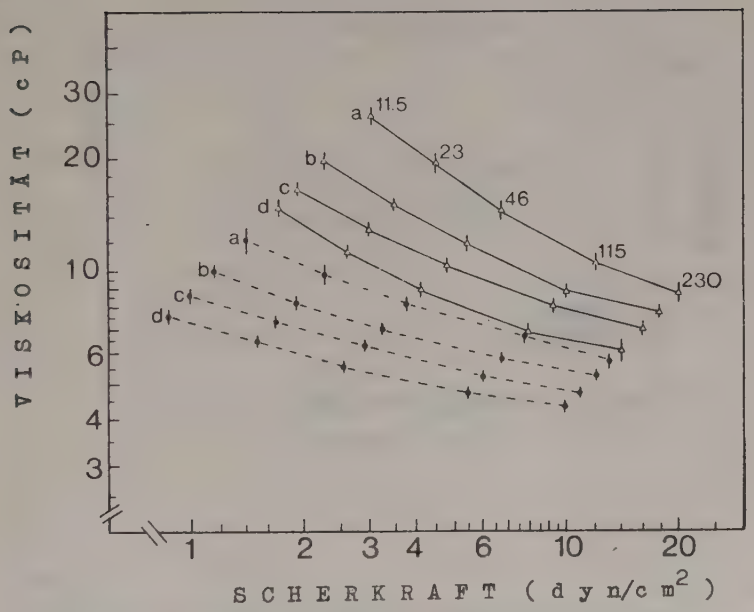

Abb. 10

Beziehung von Viskosität und Scherkraft (Scherkraft = Viskosität x Schergrad, Hämatokrit 60 Vol%).

△ in Plasma
• in Albumin
> suspendierte Erythrozyten

a: MCV = 56,6 - 69,6 fl

b: MCV = 70,0 - 79,9 fl

c: MCV = 80,0 - 94,9 fl

d: MCV = 95,0 - 108,3 fl

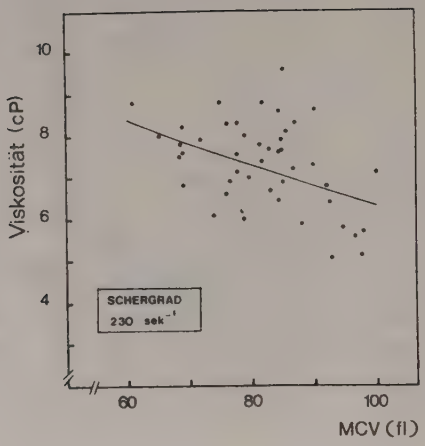

Abb. 11

Beziehung von Viskosität und MCV menschlichen Blutes bei einem Schergrad von 230 sek^{-1} und einem auf 60 Vol% eingestellten Hämatokrit.

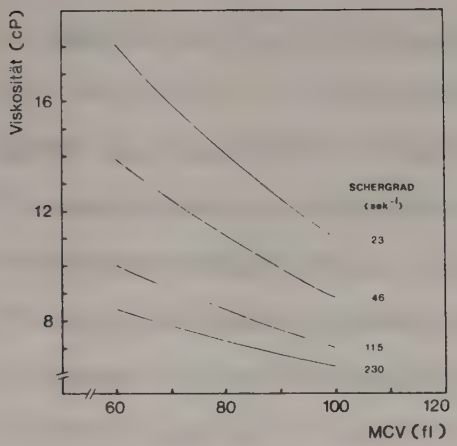

Abb. 12

Beziehungen von Viskosität und MCV menschlichen Blutes bei verschiedenen Schergraden und einen auf 60 Vol% eingestellten Hämatokrit.

tät der Erythrozyten (in Plasma) mit einem MCV von weniger als 70 fl doppelt so hoch wie die von Normozyten (MCV 80 - 95 fl).

Das Verhalten von Ferkelerythrozyten geht aus den Abbildungen 13 - 20 hervor.
Zwischen Mikro - (MCV $<$ 65 fl) und Normozyten (MCV $>$ 65 fl) von Ferkeln besteht nach Abbildung 13 hinsichtlich der Kapillarviskosität kein Unterschied - wohl weil nur wenige mikrozytäre Blutproben untersucht wurden und die Differenzen erst bei höheren Hämatokriten deutlich werden. In Abbildung 14 ist die mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter bei einem Schergrad von 230 sek^{-1} ermittelte Viskosität von Ferkeln gegen den Hämatokrit aufgetragen. Hier zeigt sich schon in diesem, dem arteriellen System entsprechenden Bereich ein wesentlich steilerer Anstieg der Viskosität von Mikrozyten als von Normozyten.

Abbildung 16 zeigt in Analogie zu Abbildung 9 den Einfluß des mittleren Zellvolumens von Ferkelery-

throzyten auf die Viskosität bei einem Hämatokrit von 60 Vol%.

Kein Unterschied fand sich zwischen den mittleren Zellvolumenbereichen 70 - 80 fl und über 80 fl.

In den beiden Gruppen mit niedrigerem mittleren Zellvolumen lag die Viskosität deutlich höher, besonders ausgeprägt bei den Erythrozyten mit einem mittleren Zellvolumen von unter 60 fl.

Signifikante Differenzen zu den Ergebnissen der beiden Gruppen mit einem mittleren Zellvolumen über 70 fl fanden sich für den mittleren Zellvolumenbereich 60 - 70 fl bei den Schergraden 23 bis 230 sek^{-1} und für den mittleren Zellvolumenbereich, der unter 60 fl lag, ebenfalls bei allen Schergraden (Tab. 3).

Die Abbildungen 17 - 20 zeigen die Beziehungen von mittlerem Zellvolumen und Viskosität bei einem Hämatokrit von 60 Vol%.

Die Zunahme der Viskosität mit abnehmendem mittleren Zellvolumen war bei den unteren Schergraden besonders deutlich (Abb. 16, 19).

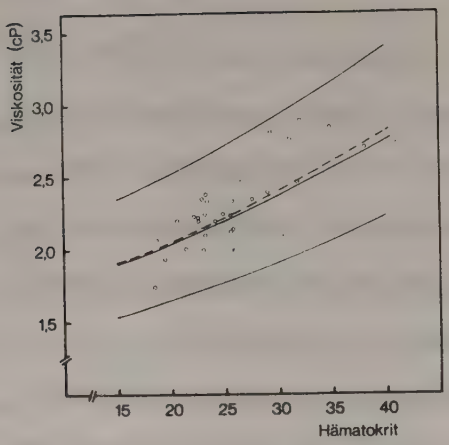

Abb. 13

Beziehung von Viskosität und Hämatokrit von Ferkelblut (Kapillarviskosimeter). Eingezeichnet sind die Einzelwerte von Mikrozyten und die Regressionen der Einzelwerte von Normo- (———) und Mikrozyten (- - - -), sowie als 95%-Vertrauensbereich der 2s-Bereich.

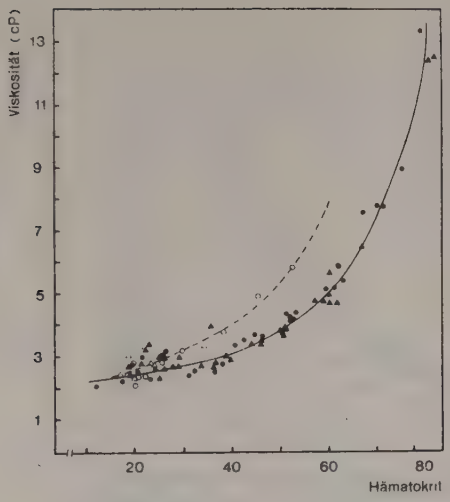

Abb. 14

Beziehungen von Viskosität und Hämatokrit von Ferkelblut (Kegel-Platte-Viskosimeter). Eingezeichnet sind die Einzelwerte von Normo- (geschlossene Symbole) und Mikrozyten (offene Symbole), sowie deren Regressionen.

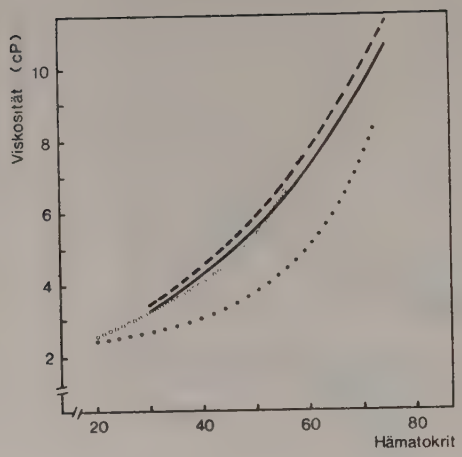

Abb. 15

Beziehungen von Viskosität und Hämatokrit von Ferkelblut und Blut von Patienten mit angeborenen cyanotischen Herzvitien. Eingezeichnet sind die Regressionen von Normo- und Mikrozyten sowohl der Ferkel (●●●●) als auch der Patienten mit Herzfehler (----).

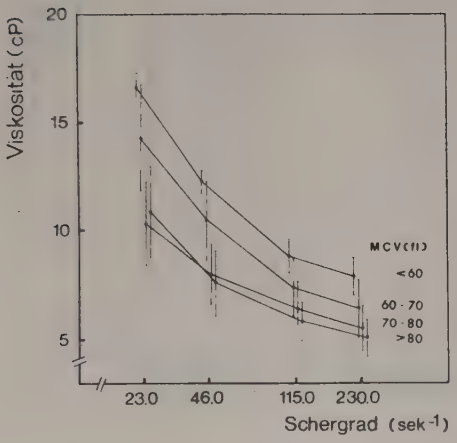

Abb. 16

Beziehungen von Viskosität und Schergrad von Ferkelblut bei verschiedenen MCV-Gruppen, Hämatokrit auf 60 Vol% eingestellt. Eingezeichnet sind die Mittelwerte und Standardabweichungen.

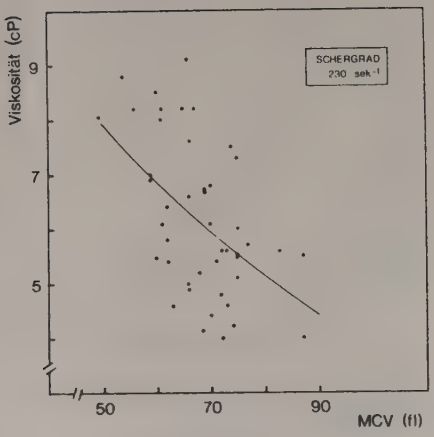

Abb. 17

Beziehung von Viskosität und MCV von Ferkelblut bei einem Schergrad von 230 sek^{-1} und einem auf 60 Vol% eingestellten Hämatokrit. Eingezeichnet ist die Regressionsgerade.

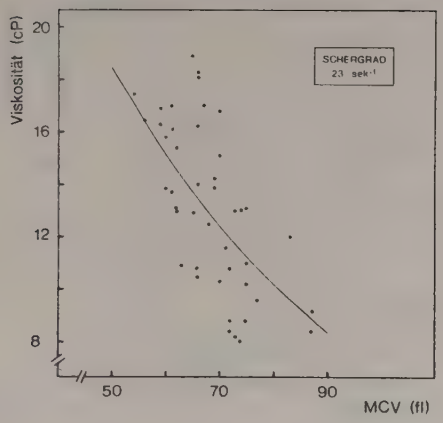

Abb. 18

Beziehung von Viskosität und MCV von Ferkelblut bei einem Schergrad von 23 sek^{-1} und einem auf 60 Vol% eingestellten Hämatokrit. Eingezeichnet ist die Regressionsgerade.

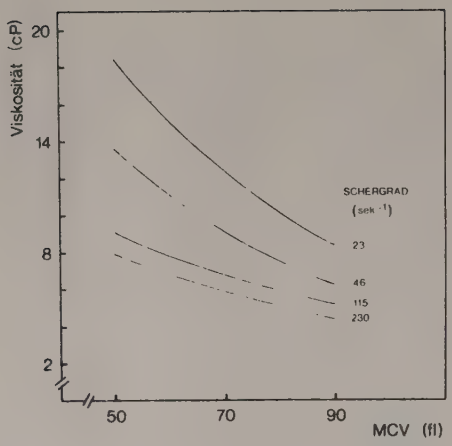

Abb. 19

Beziehungen von Viskosität und MCV von Ferkelblut bei verschiedenen Schergraden und einem auf 60 Vol% eingestellten Hämatokrit.

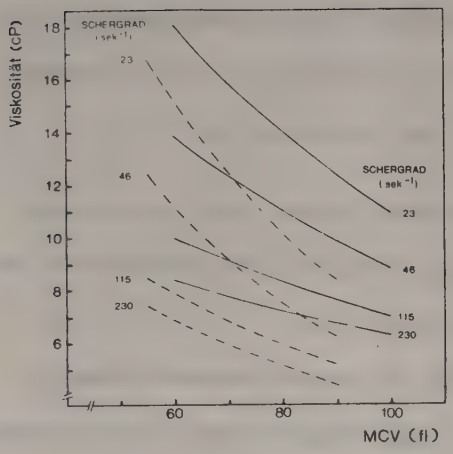

Abb. 20

Beziehungen von Viskosität und MCV bei verschiedenen Schergraden von Ferkelblut und Blut von menschlichen Patienten. Eingezeichnet sind die Regressionen von Mikro- und Normozyten. ---- Blutproben von Ferkeln; —— Blutproben menschlicher Patienten.

Menschliche und Ferkelerythrozyten verhalten sich also rheologisch ähnlich. Allerdings liegt die Viskosität von Ferkelblut im Mittel niedriger als die von menschlichem Blut, steigt aber mit sinkendem mittlerem Zellvolumen steiler an (Abb. 20).

Der Hämoglobintransport menschlicher Erythrozyten in der Kapillare als Funktion des Hämatokrites verläuft in 3 Phasen (Abb. 21):
Ein steiler Anstieg im unteren Hämatokritbereich geht in einen flacheren Anstieg über, um bei höheren Hämatokritwerten wieder abzufallen.
Das Maximum von menschlichen Normozyten liegt bei einem Hämatokrit von 40 - 45 Vol%. Das Maximum von Mikrozyten wird dagegen schon bei einem Hämatokrit von 35 Vol% erreicht.
Besonders auffällig ist der raschere Abfall des Hämoglobintransportes von Mikrozyten mit weiter ansteigendem Hämatokrit.
Der Hämoglobin - "Fluß" im Kegel-Platte-Viskosimeter (Abb. 22, 23) läßt das unterschiedliche Verhalten

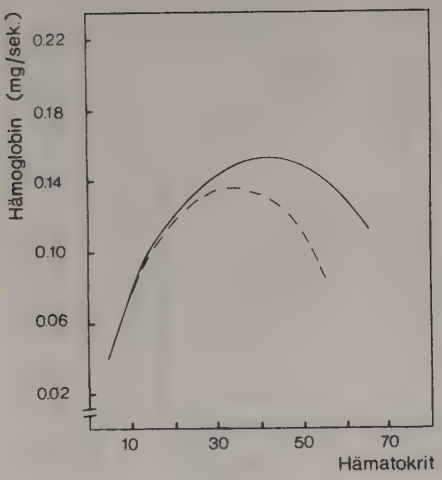

Abb. 21

Hämoglobintransport in der Kapillare als Funktion des Hämatokrites, berechnet aus dem Blutfluß in ml/sek^{-1} durch die Kapillare, von Blut von Patienten mit (– – –) und ohne (———) Eisenmangel.

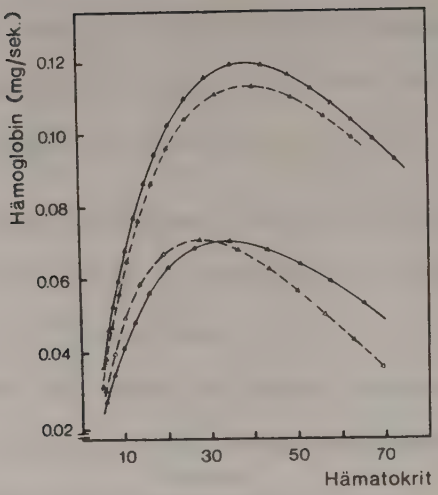

Abb. 22

Hämoglobin-"Fluß" im Kegel-Platte-Viskosimeter als Funktion des Hämatokrites, berechnet für menschliches Blut.

Zeichenerklärung:

Schergrad ▲ 230 sek^{-1}

Δ 23 sek^{-1}

MCV —— > 80 fl

--- < 80 fl

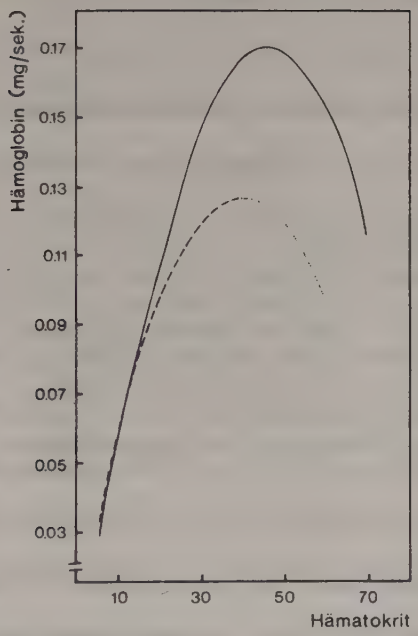

Abb. 23

Hämoglobin-"Fluß" im Kegel-Platte-Viskosimeter als Funktion des Hämatokrites, berechnet für Ferkelblut bei einem Schergrad von 230 sek^{-1} und unterschiedlichen MCV's.

(—— MCV $>$ 65 fl

---- MCV $<$ 65 fl

···· berechnete Kurve für angenommene Hämatokrit-Werte).

von Normo- und Mikrozyten zwar ebenfalls erkennen, aber weniger deutlich als der Hämoglobintransport in der Kapillare.
Bei einem Schergrad von 230 sek^{-1} zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede im Hämoglobin - "Fluß" von Normo- und Mikrozyten von Menschen. Das Maximum liegt jeweils bei einem Hämatokrit von 40 Vol%. Bei einem Schergrad von 23 sek^{-1} liegt das Maximum des Hämoglobin - "Flusses" von Mikrozyten bei einem Hämatokrit von 30 Vol%, von Normozyten bei einem Hämatokrit von 35 Vol%.

Der Hämoglobintransport des Blutes von Ferkeln zeigt dagegen bei einem Schergrad von 230 sek^{-1} einen beträchtlichen quantitativen Unterschied zwischen den Erythrozyten mit einem mittleren Zellvolumen von mehr und weniger als 65 fl (Abb. 23).
Das Maximum der größeren Erythrozyten liegt bei einem Hämatokrit von 45 Vol%, der maximale Hämoglobintransport für Mikrozyten liegt dagegen bei einem Hämatokrit von etwa 40 Vol%.

5. DISKUSSION

5.1. Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV)

Die eigenen Ergebnisse zeigen einen deutlichen Einfluß des mittleren korpuskulären Volumens auf die Viskosität des Blutes.

Sowohl mit dem Kapillar - wie dem Kegel-Platte-Viskosimeter, lag die Viskosität bei gegebenem Hämatokrit von Mikrozyten höher als von Normo - und Makrozyten, - allerdings nur in einem höheren Hämatokritbereich. Am deutlichsten erkennbar war dieses Verhalten, wenn der Hämatokrit auf 60 Vol% eingestellt wurde; ein Vorgehen, das erlaubt, eine Beziehung von Viskosität und mittlerem korpuskulärem Volumen aufzustellen, ohne den Hämatokrit zu berücksichtigen.

Der Schergrad in durchströmten Kapillaren läßt sich nicht exakt angeben (Burton 1969), da er von der Achse nach außen stetig zunimmt. Dennoch sind Untersuchungen mit Kapillarviskosimetern wertvoll,

da sie das Verhalten in Blutgefäßen wi-derspiegeln.

Der in der vorliegenden Untersuchung gewählte Kapillardurchmesser von 50 µ liegt in dem Bereich von Arteriolen (Mall 1888 aus Gauer et al. 1972), also den Blutgefäßen mit dem ausgeprägtesten Druckabfall.

Bei einem Kapillardurchmesser von 50 µ spielt der Fahraeus-Lindqvist-Effekt, - Abnahme der Viskosität von Blut bei gegebenem Hämatokrit mit dem Kapillardurchmesser (Fahraeus und Lindqvist 1931, Dintenfass 1967, Braasch und Jennet 1968, Barras 1971, Barbee und Cokelet 1971, Snyder 1973) - bereits eine Rolle, der bei einem Kapillardurchmesser von unter 0,3 mm einsetzt (Fahraeus und Lindqvist 1931, Snyder 1973).

Untersuchungen des Einflusses des mittleren korpuskulären Volumens auf die Viskosität mit Kapillarviskosimetern wurden bisher ohne Ausnahme mit Zylindern durchgeführt, die einen Durchmesser von mehr als 0,3 mm besitzen (Trevan 1918, Ratke 1958, Strumia

und Phillips 1963, Stone et al. 1968), also keinen Fahraeus-Lindqvist-Effekt aufweisen.
Von den Autoren, die verschiedene Tierarten untersuchten (Trevan 1918, Ratke 1958, Stone et al. 1968), fanden lediglich Stone et al. (1968) eine Wirkung der Erythrozytengröße auf die Viskosität, und zwar nimmt, wie nach den eigenen Ergebnissen, die Viskosität mit sinkendem mittlerem korpuskulärem Volumen zu.

Mikro - und Normozyten von Menschen wurden von Strumia und Phillips (1963) kapillarviskosimetrisch untersucht. Nach ihren Daten bestimmt allein der Hämatokrit, nicht aber das mittlere korpuskuläre Volumen die Viskosität.
Die hiervon abweichenden eigenen Ergebnisse könnten darauf beruhen, daß der Fahraeus - Lindqvist - Effekt, der vorwiegend von der Deformierbarkeit der Erythrozyten abhängt (Goldsmith 1971, Devendran et al. 1973), von Mikrozyten geringer ist.

Untersuchungen der Wirkung der Erythrozytengröße auf den Fahraeus-Lindqvist-Effekt liegen bislang nicht vor.

Die eigenen Untersuchungen der Viskosität mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter, bei dem der Fahraeus-Lindqvist-Effekt nicht wirkt (Wells et al. 1961), ergaben einen sehr viel geringeren Einfluß des mittleren korpuskulären Volumens auf die Viskosität als mit dem Kapillarviskosimeter.

Den Einfluß der Erythrozytengröße auf den Zusammenhang von Viskosität und Hämatokrit untersuchten Gregersen et al. (1965) und Usami et al. (1969) durch Vergleich verschiedener Tierspezies, sowie Hershko und Carmeli (1970) an menschlichem Blut mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter.

Usami et al. fanden bei einem Hämatokrit von 60 Vol% eine direkte Beziehung von Viskosität und mittlerem korpuskulärem Volumen. Mit anderen Worten, Blut von Spezies mit kleinen Erythrozyten besitzt bei einem Hämatokrit von 60 Vol% eine geringere Vis-

kosität als Blut von Tieren mit größeren Erythrozyten. Die eigenen Untersuchungen von menschlichem und Ferkelblut bestätigen diese Daten.
Blut von ausgewachsenen Schweinen wurde von Gosen (1976) rheologisch untersucht. Er ermittelte bei einem Hämatokrit von 45 Vol% ebenfalls eine niedrigere Viskosität von Schweineblut im Vergleich mit Blut von erwachsenen Menschen. Das mittlere korpuskuläre Volumen von ausgewachsenen Schweinen liegt mit 65 fl (Schalm 1957) weit unter den Werten von Menschen.

Hershko und Carmeli verglichen die Lage von Mikrozyten (MCV < 80 fl) und Normozyten erwachsener Patienten auf der Viskositäts-Hämatokrit-Kurve. Ihrer Abbildung läßt sich eine geringfügige Tendenz zu höherer Viskosität der Mikrozyten entnehmen. Einen ungünstigen Einfluß von Eisenmangel bzw. der hierdurch hervorgerufenen Mikrozytose auf die Fließeigenschaften von Blut wurde von Card und Weintraub (1971) nachgewiesen. Sie bestimmten die

Deformierbarkeit von Kaninchenerythrozyten mit Hilfe von Millipore-Filtern und fanden die Deformierbarkeit von Mikrozyten im Vergleich mit Normozyten erheblich reduziert.

Die Fließeigenschaften der Erythrozyten werden von ihrer Deformierbarkeit und dem Grad der Aggregation bestimmt (Schmid-Schönbein 1971, Chien 1972).

Die Fluidität des einzelnen Erythrozyten beruht auf Verformbarkeit der Membran, dem Fließvermögen des Zellinhaltes und der relativ großen Zelloberfläche in Relation zum Volumen. Hierdurch kann der Erythrozyt sich beliebig verformen und sich sowohl engen Röhren wie den Stromrichtungen anpassen (Schmid-Schönbein 1971 a, b, Wells 1971). Die Fähigkeit der Blutzelle, sich in Richtung des Blutstromes zu Ellipsoiden auszurichten, ermöglicht überhaupt erst den normalen Blutstrom (Schmid-Schönbein 1971 a, b). Zugleich beruht auf diesem Phänomen wahrscheinlich der Fahraeus-Lindqvist-Effekt:

In engen Gefäßen nimmt die Viskosität bei gegebenem Hämatokrit mit dem Kapillardurchmesser ab (Fahraeus und Lindqvist 1931, Braasch und Jennet 1968, Barras 1971), da sich die axial mit größerer Geschwindigkeit strömenden Erythrozyten in Stromrichtung derart verformen, daß der Anteil der Erythrozyten zur Kapillare in Querrichtung abnimmt (Hochmuth et al. 1970, Goldsmith 1971). Der Fahraeus-Lindqvist-Effekt beruht also vor allem auf der Deformierbarkeit der Erythrozyten (Devendran et al. 1973).
Je langsamer die Erythrozyten fließen, um so größer ist die Neigung zur Bildung von Aggregaten (Schmid-Schönbein et al. 1969 a). Aggregate verlieren, auch wenn sie nur aus 2 Zellen bestehen, vollständig ihre Fluidität (Schmid-Schönbein 1970). Die Aggregation wird durch großmolekulare Plasmaproteine (Chien et al. 1970), hohen Hämatokrit (Chien et al. 1966, Usami et al. 1969, Rosenblum 1969) und niedrigen Schergrad gefördert. Daher

steigt die Viskosität von normalem Blut mit sinkendem Schergrad, der der Strömungsgeschwindigkeit direkt proportional ist, steiler an als die von Erythrozytensuspensionen in Albumin - oder Ringerlösung gleichen Hämatokrites (Chien 1970, Schmid-Schönbein 1971).

Ebenso nimmt die Viskosität mit sinkendem Schergrad um so steiler zu, je höher der Hämatokrit ist, (Chien et al. 1971, Barras 1971), wie auch die eigenen Untersuchungen zeigen.

Die Viskosität bei niedrigem Schergrad ist daher ein Maß der Aggregationsneigung, bei hohem Schergrad der Deformierbarkeit der Erythrozyten.

In dem hier gewählten Schergradbereich von 23 bis 230 sek^{-1} herrscht der Einfluß der Deformierbarkeit vor. Die Aggregation spielt erst bei Schergraden unter 11 sek^{-1} eine dominierende Rolle (Chien 1970, Schmid-Schönbein et al. 1976).

Die im Vergleich mit Normozyten höhere Viskosität von Mikrozyten bei einem auf 60 Vol% eingestell-

ten Hämatokrit beruht also wahrscheinlich auf verminderter Deformierbarkeit der Mikrozyten und nicht auf vermehrter Aggregation, zumal dies auch für in Albuminlösung suspendierte Erythrozyten gilt (Abb. 9, 10), die nicht aggregieren (Schmidt-Schönbein 1971).

5.2 Hämoglobintransport

Die ungünstigen rheologischen Eigenschaften der Mikrozyten äußern sich nach den eigenen Untersuchungen in einem verminderten Hämoglobintransport pro Zeiteinheit durch die verwendete Kapillare, wenn ein Hämatokrit von 35 Vol% überschritten wurde (Abb. 21). Das Maximum des Hämoglobintransportes von Normozyten wurde bei einem Hämatokrit von 40 Vol% erreicht. Dieser Hämatokrit entspricht in etwa dem Normalwert gesunder Schulkinder (Betke et al. 1964). Stone et al. (1968) fanden für menschliches Blut in 0,6 mm weiten Kapillaren einen für den Hämoglobintransport optimalen Hämatokrit von etwa 45 Vol%. "In vivo" - Ver-

suche an Hunden ergaben ebenfalls den größten Hämoglobintransport bei einem Hämatokrit von etwa 40 Vol% (Messmer et al. 1972).

Die eigenen Messungen mit dem Kegel-Platte-Viskosimeter zeigten, daß der optimale Hämatokrit bei einem Schergrad von 230 sek^{-1}, sowohl bei Mikro- wie Normozyten, etwa 40 Vol% beträgt. Bei einem Schergrad von 23 sek^{-1} lag der optimale Hämatokrit, insbesondere von Mikrozyten, deutlich niedriger.

Eine ähnliche Abnahme des Hämatokrites mit dem Schergrad wurde von Chien (1972) beschrieben.

6. ANHANG

6.1. Kinder mit cyanotischen Herzvitien und cerebro-vaskulären Komplikationen

Bei einem Großteil der untersuchten Patienten handelte es sich um Kinder mit angeborenen cyanotischen Herzvitien.

Rheologische Untersuchungen von Patienten mit cyanotischen Herzvitien wurden von mehreren Arbeitsgruppen durchgeführt (Rudolph et al. 1953, Kontras et al. 1970, Rosenthal et al. 1970, Ohshima 1976).

Diese Autoren untersuchten jedoch lediglich die Viskosität des Vollblutes und setzten sie in Beziehung zum Hämatokrit. Patienten mit cyanotischen Herzvitien tendieren zu Eisenmangel (Rossi et al. 1961, Weippl 1961, Linderkamp et al. 1976), cyanotische Patienten mit Eisenmangel wiederum zur Entwicklung von cerebrovaskulären Komplikationen (Tylor und Clark 1957, Martelle und Linde 1961, Cottrill und Kaplan 1973, Phornphutkul et al. 1973, Linderkamp et al. 1976).

Die hämatologischen Risikofaktoren, die zu solchen

Insulten prädisponieren, sind:
Niedriges Serumeisen und vermindertes mittleres korpuskuläres Volumen, bei Patienten unter 2 Jahren zusätzlich eine relativ niedrige Hämoglobinkonzentration, bei älteren Patienten ein Hämatokrit von über 55 Vol% (Linderkamp et al. 1976).
Der Risikofaktor hoher Hämatokrit erklärt sich unschwer aus dem raschen Viskositätsanstieg, wenn ein Hämatokrit von 55 Vol% überschritten wird (Abb. 2, 4). Die Risikofaktoren niedriges mittleres korpuskuläres Volumen mit Viskositätsanstieg bei gegebenem Hämatokrit (Abb. 9-12) und hoher Hämatokrit führen bei gleichzeitigem Auftreten zu besonders ausgeprägter Viskositätszunahme (Abb. 7).
Nicht zuletzt dürfte der nach den eigenen Untersuchungen bei Eisenmangel wahrscheinlich reduzierte Fahraeus-Lindqvist-Effekt zu ungünstigeren Strömungsbedingungen, vor allem in den kleinen Gefäßen, führen, denn er ist teilweise dafür verant-

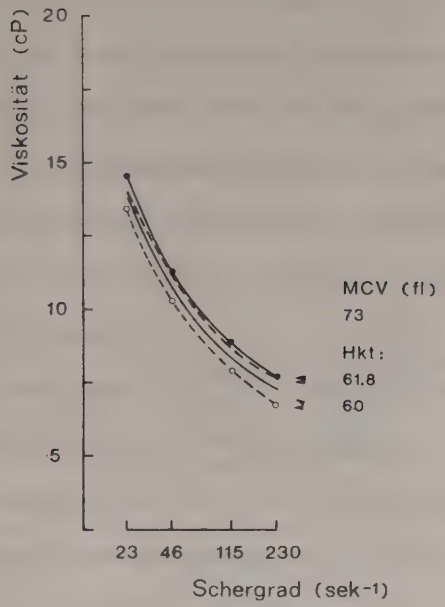

Abb. 24

Beziehung von Viskosität und Schergrad von einem Kind mit angeborenem cyanotischen Herzfehler und cerebrovaskulärer Komplikation.

Zeichenerklärung:

●—● Viskosität des Nativblutes

---- berechnete Viskosität von Normozyten für den Hkt. des Nativblutes

o--o Viskosität des auf einen Hkt. von 60 Vol% eingestellten Blutes

—— mittlere Viskosität von auf einen Hkt. von 60 Vol% eingestellten normozytären Blutproben

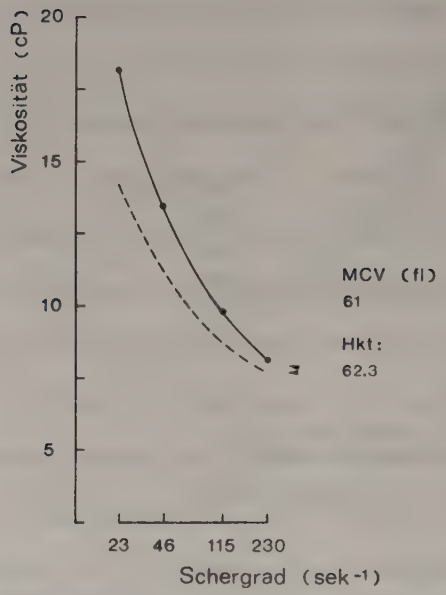

Abb. 25

Beziehung von Viskosität und Schergrad von einem Kind mit angeborenem cyanotischen Herzfehler und cerebro-vaskulärer Komplikation.

(Zeichenerklärung s. Abb. 24)

wortlich, daß der Blutfluß in vivo relativ wenig durch einen hohen Hämatokrit reduziert wird (Bollinger und Lüthy 1968, Rosenblum 1969).
Bei 6 der untersuchten Patienten mit cyanotischen Herzvitien wurden die Messungen innerhalb weniger Tage nach Eintritt eines cerebro-vaskulären Insultes durchgeführt.
In den Abbildungen 24 - 29 sind die Viskositäten des Nativblutes und - soweit gemessen - des auf einen Hämatokrit von 60 Vol% eingestellten Blutes dieser Patienten gemeinsam mit den Normalkurven gegen den Schergrad aufgetragen.
Eine Patientin mit einem Hämatokrit von 61,8 Vol% und einem mittlerem korpuskulärem Volumen von 73 fl zeigte eine für ihren Hämatokrit normale Viskosität (Abb. 24). Der cerebro-vaskuläre Insult dürfte bei ihr allein infolge ihres relativ hohen Hämatokrites entstanden sein. Der Patient der Abbildung 25 wies neben einem hohen Hämatokrit von 62,3 Vol% eine Mikrozytose (MCV 61 fl)

auf. Dem entsprach eine für den Hämatokrit erhöhte Viskosität und vor allem ein sehr steiler Anstieg der Viskosität bei den niedrigeren Schergraden. Hier waren also wahrscheinlich 2 Faktoren - Mikrozytose und Polyglobulie - für die Entwicklung der cerebro-vaskulären Komplikation verantwortlich.

Die beiden Patienten der Abbildungen 26 und 27 zeigten einen für cyanotische Patienten eher niedrigen Hämatokrit (Linderkamp et al. 1976) bei jedoch ausgeprägter Mikrozytose. Die Viskosität dieser Kinder stieg mit abnehmendem Schergrad auffallend steil an. Als Ursache der cerebro-vaskulären Insulte ist also wiederum die Mikrozytose zu diskutieren.
Schwierig zu interpretieren sind die Daten des Patienten der Abbildung 28. Trotz ausgeprägten Eisenmangels (Serumeisen 35, totale Eisenbindungskapazität 530 µg/dl) war das mittlere korpuskuläre Volumen mit 83 fl und die mittlere korpuskuläre

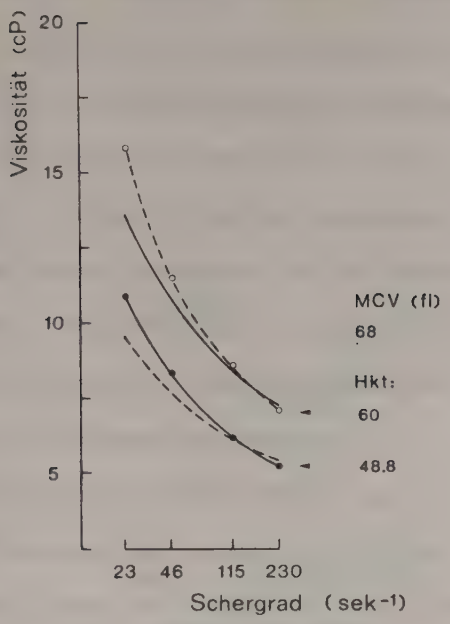

Abb. 26

Beziehung von Viskosität und Schergrad von einem Kind mit angeborenem cyanotischen Herzfehler und cerebro-vaskulärer Komplikation.

(Zeichenerklärung s. Abb. 24)

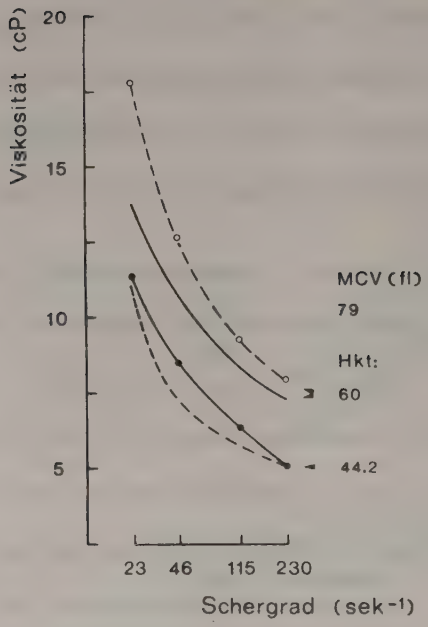

Abb. 27

Beziehung von Viskosität und Schergrad von einem Kind mit angeborenem cyanotischen Herzfehler und cerebro-vaskulärer Komplikation.

(Zeichenerklärung s. Abb. 24)

Hämoglobinkonzentration mit 32,3 g/dl normal. Dem entspricht ein normales Verhalten, sowohl der Viskosität des Nativblutes als auch des auf einen Hämatokrit von 60 Vol% eingestellten Blutes.
Auffallend erscheint jedoch der relativ steile Anstieg der Viskosität bei den niedrigeren Schergraden. Der Patient wurde mit 120 ml Rheomacrodex® behandelt. Die untere Kurve zeigt die leichte Abnahme der Viskosität mit einem geringeren Anstieg bei den niedrigeren Schergraden.
Die Patientin der Abbildung 29 zeigte einen sehr hohen Hämatokrit bei normalem mittlerem korpuskulärem Volumen. Im Vergleich mit der Normalkurve liegt die Viskosität bei den Schergraden 230 und 115 sek^{-1} niedrig, nimmt aber bei den unteren Schergraden sehr rasch zu und übersteigt bei einem Schergrad von 23 sek^{-1} die Normalkurve. Nach partiellem Austausch mit 130 ml Serum nahmen Hämatokrit und Viskosität deutlich ab.

Folgende Risikofaktoren ergeben sich aus den Daten der 6 Patienten:

1. Hämatokrit über 55 Vol% (n = 3)
2. Mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) unter 70 fl (n = 3)
3. Abnorm steiler Anstieg der Viskosität mit abnehmendem Schergrad (n = 5)

Punkt 3 ließ sich allgemein bei den Patienten mit Mikrozytose beobachten (Abb. 9).

2 der Patienten mit cyanotischen Herzvitien und cerebro-vaskulären Insulten zeigten trotz Normozytose einen abnorm steilen Anstieg der Viskosität mit abnehmendem Schergrad. Hier scheinen also andere Faktoren die Viskosität beeinflußt zu haben. In Frage kommt z.B. eine vermehrte Aggregation, obgleich sie normalerweise erst bei einem Schergrad von unter 11 sek^{-1} ins Gewicht fällt. (Chien 1971).

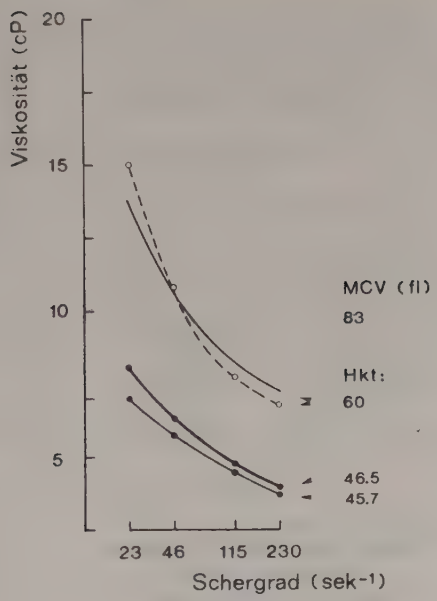

Abb. 28

Untersuchung des Nativblutes vor (Hkt. 46,5 Vol%) und nach (Hkt. 45,7 Vol%) Gabe von 120 ml Rheomacrodex®. Die auf einen Hkt. von 60 Vol% eingestellte Blutprobe wurde vor Rheomacrodexgabe untersucht.

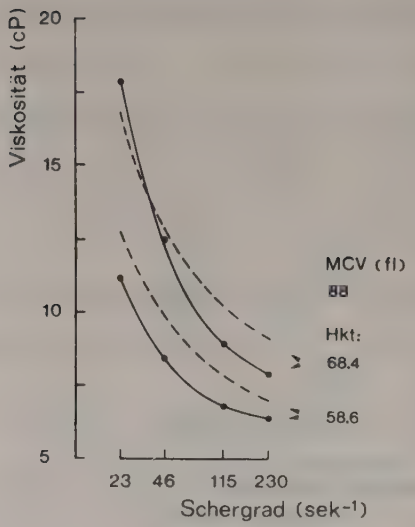

Abb. 29

Untersuchung des Nativblutes vor (Hkt. 68,4 Vol%) und nach (Hkt. 58,6 Vol%) partiellem Blutaustausch mit 130 ml Plasma.

(Zeichenerklärung s. Abb. 24)

6.2. Schlußfolgerungen und therapeutische Konsequenzen

Folgende therapeutische Schlußfolgerungen lassen sich aus den vorliegenden Daten für Patienten mit cyanotischen Herzvitien ziehen:

1. Eisenmangel, der sich in deutlicher Mikrozytose und Hypovolämie zeigt, sollte durch Eisengaben behandelt werden, auch wenn der Hämatokrit bereits über 55 Vol% liegt, da unter Umständen die Hämoglobinkonzentration steigen und der Hämatokrit absinken kann (Mayr 1979).

2. Bei einem Hämatokrit von über 60 Vol% ist ein partieller Blutaustausch mit Plasma zu erwägen, um den Hämatokrit zu senken, da hierdurch der Sauerstofftransport vermehrt wird (Rosenthal et al. 1970). Gleichzeitig muß aber Eisen verabreicht werden, um einen Eisenmangel zu verhindern.

7. ZUSAMMENFASSUNG

1. Eisenmangel - bedingte Mikrozytose vermindert bei Tieren die Verformbarkeit von Erythrozyten. Den Einfluß von Mikrozytose auf die rheologischen Eigenschaften von menschlichen Erythrozyten zu untersuchen, war das Anliegen der vorliegenden Arbeit.

2. Untersucht wurden Blutproben von

   a) 158 Kindern mit verschiedenen Erkrankungen: Kapillarviskosimeter (Radius der Kapillare 50 µ)

   b) 59 Kindern mit cyanotischen Herzvitien: Kegel-Platte-Viskosimeter

   c) 100 Ferkeln: Kapillarviskosimeter

   d) 87 Ferkeln: Kegel-Platte-Viskosimeter

   Bei den 59 Kindern mit cyanotischen Herzvitien und bei 43 Ferkeln wurde zusätzlich die Viskosität von auf einen Hämatokrit von 60 Vol% eingestellten Blutproben untersucht. Bei den Kindern wurden die Erythrozyten in eigenem Plasma und in Humanalbuminlösung, bei den Ferkeln in eigenem Plasma suspendiert.

3. Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen sind:

a) Mikrozyten zeigen bei einem gegebenen Hämatokrit höhere Viskositäten als Normo- und Makrozyten. Dies gilt für die mit dem Kapillarviskosimeter ermittelten Werte ebenso wie für die der Kegel-Platte-Viskosimetrie.

b) Besonders deutlich wird der Einfluß der Mikrozytose auf die Viskosität, wenn die Werte von Blutproben verglichen werden, deren Hämatokrite auf 60 Vol% eingestellt sind: Die Viskosität von Erythrozyten in Plasma und Humanalbumin nimmt signifikant mit sinkendem MCV zu. Erythrozyten von Ferkeln verhalten sich in dieser Hinsicht ebenso wie menschliche Erythrozyten.

c) Der Hämoglobin - "Fluß" von Normozyten in der 50 μ-Kapillare erreicht sein Maximum bei einem Hämatokrit von etwa 45 Vol%, um bei weiter ansteigendem Hämatokrit abzunehmen.

Der Hämoglobin - "Fluß" von Mikrozyten zeigt sein Maximum bereits bei einem Hämatokrit von 35 Vol%.

d) Kinder mit cyanotischen Herzvitien und cerebrovaskulären Insulten weisen sehr häufig einen Eisenmangel mit Mikrozytose auf. Die Blutviskosität liegt bei gegebenem Hämatokrit entsprechend hoch.

e) Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bedeuten, daß Patienten mit cyanotischen Herzvitien und zusätzlichem Eisenmangel eine hohe Blutviskosität aufweisen, die möglicherweise (mit-) verantwortlich für die nicht selten auftretenden cerebrovaskulären Komplikationen ist.

8. TABELLEN

Verwendete Abkürzungen

a) Diagnosen

Aob. re.	=	rechter Aortenbogen
ASD	=	Vorhofseptumdefekt
Bl. - T.	=	Blalock - Taussig
DB	=	Ductus Botalli apertus
Ebstein A.	=	Ebstein`sche Anomalie
Eisenm. K.	=	Eisenmenger Komplex
For. ov.	=	Foramen ovale
F IV	=	Fallot`sche Tetralogie
HWI	=	Harnwegsinfekt
PA	=	Pulmonalatresie
pH	=	pulmonale Hypertonie
PS	=	Pulmonalstenose
sV	=	singulärer Ventrikel
slV	=	singulärer linker Ventrikel
suba. Ak.	=	subaortale Ausflußkammer
TA	=	Tricuspidalatresie
Tca	=	Truncus arteriosus communis
TGA	=	Transposition der großen Arterien
d-TGA	=	Transposition d. gr. A. rechts
VSD	=	Ventrikelseptumdefekt

b) übrige Abkürzungen

a	=	Achsenabschnitt
b	=	Regressionskoeffizient (Steigung der Regressionsgeraden)
d	=	Tag, Tage
EBK	=	totale Eisenbindungskapazität
Ery	=	Erythrozytenkonzentration
Fe	=	Serumeisen
G	=	Geschlecht
Hb	=	Hämoglobinkonzentation
Hkt	=	Hämatokrit
J	=	Jahr, Jahre
M	=	Monat, Monate
MCV	=	mittleres korpuskuläres Volumen
n	=	Anzahl der Probanden
p	=	Signifikanzschranke der Student-verteilung (Signifikanz des Unterschieds vom Vergleichskollektiv)
r	=	Korrelationskoeffizient
s	=	Standardabweichung
TZ	=	Thrombozyten
Visk.	=	Viskosität
$\bar{x}$	=	Mittelwert

Tab. 1 Einfluß von MCV und Schergrad auf die Viskosität von Erythrozyten in Plasma (Hämatokrit 6o ± 1 Vol%)

	MCV fl	11,5	23	46	115	230
		Schergrad (sek^{-1})				
A	60,0 - 69,9 n = 8	26,2 ± 4,1	19,4 ± 3,4	14,6 ± 2,3	1o,5 ± 1,7	8,7 ± 1,1
B	70,0 - 79,9 n = 2o	19,8 ± 2,2	15,2 ± 1,7	11,8 ± 1,4	8,8 ± 1,1	7,7 ± 1,0
C	80,0 - 94,9 n = 25	16,6 ± 2,5	12,9 ± 2,3	10,3 ± 1,8	8,0 ± 1,3	7,0 ± 1,2
D	95,0 - 122,0 n = 6	14,7 ± 1,9	11,2 ± 1,0	8,8 ± 1,1	6,8 ± 0,9	6,1 ± 0,9

Multiple Vergleiche der Mittelwerte der MCV-Gruppen (Variationsanalyse) ergaben folgende signifikanten Differenzen: A > B > C = D

Tab. 2 Einfluß von MCV und Schergrad auf die Viskosität von Erythrozyten in Albumin (Hämatokrit 60 ± 1 Vol%)

	MCV fl	Schergrad (sek^{-1}) 11,5	23	46	115	230
A	60,0 - 69,9 n = 8	12,2 ± 2,8	9,8 ± 1,8	8,2 ± 1,1	6,7 ± 1,0	5,7 ± 0,8
B	70,0 - 79,9 n = 20	10,0 ± 1,4	8,2 ± 1,2	7,0 ± 0,9	5,8 ± 0,6	5,2 ± 0,5
C	80,0 - 94,9 n = 25	8,6 ± 1,2	7,3 ± 0,9	6,3 ± 0,7	5,2 ± 0,6	4,7 ± 0,4
D	95,0 - 122,0 n = 6	7,6 ± 0,7	6,5 ± 0,5	5,5 ± 0,5	4,7 ± 0,4	4,3 ± 0,4

Multiple Vergleiche der Mittelwerte der MCV-Gruppen (Variationsanalyse) ergeben folgende signifikanten Differenzen: A>B>C = D

Tab. 3 Viskosität bei verschiedenen Schergraden und Gruppen verschiedenen mittleren korpuskulären Volumens (MCV) von Ferkeln bei einem auf 60 Vol% eingestellten Hämatokrit

MCV fl		23	46	115	230
		Schergrad (sek^{-1})			
	$\bar{x}$	16,6	12,2	8,8	7,9
60	s	0,6	0,5	0,7	0,9
n = 5	p^a	0,001	0,001	0,005	0,001
	$\bar{x}$	14,3	10,4	7,4	6,4
60 - 70	s	2,5	1,8	1,3	1,3
n = 22	p^a	0,001	0,001	0,05	0,025
	$\bar{x}$	10,6	7,7	6,1	5,2
70 - 80	s	2,0	1,4	1,1	0,9
n = 16					

a Statistischer Vergleich der Mittelwerte (Variationsanalyse) mit denen der Gruppe 3 (MCV 70 - 80 fl)

Tab. 4 Beziehungen von Viskosität (cP) zu Hämatokrit (Vol%) und mittlerem korpuskulärem Volumen (MCV, in fl), (log Visk. - Hkt, bzw. MCV)

	a	b	Σxy	r	n	MCV fl	Alter	Schergrad sek^{-1}
I	Gerät: Kapillarviskosimeter							
	Spezies: Menschen							
Visk.	0,3145	+ 0,0093 Hkt	0,0469	0,86	116	80	0-15 J	
Visk.	0,2729	+ 0,0115 Hkt	0,0342	0,89	42	80	0-15 J	
	Spezies: Ferkel							
Visk.	0,3389	+ 0,0064 Hkt	0,0413	0,63	100	57-116	1-11 d	
II	Gerät: Kegel-Platte-Viskosimeter							
	Spezies: Menschen							
Visk.	0,3546	+ 0,0128 Hkt	0,069	0,93	39	80	15 J	23
Visk.	0,2994	+ 0,0121 Hkt	0,0676	0,92	37	80	15 J	46
Visk.	0,2092	+ 0,0117 Hkt	0,0730	0,91	47	80	15 J	115
Visk.	0,1818	+ 0,0113 Hkt	0,0755	0,90	46	80	15 J	230

Fortsetzung zu Tab. 4

Visk.	0,3630 + 0,0137	Hkt	0,060	0,95	20	80	15 J	23
Visk.	0,2357 + 0,0141	Hkt	0,0566	0,96	23	80	15 J	46
Visk.	0,2217 + 0,0121	Hkt	0,0621	0,95	28	80	15 J	115
Visk.	0,2144 + 0,0111	Hkt	0,0619	0,94	28	80	15 J	230
Visk.	1,5818 - 0,0054	MCV	0,0599	-0,64	43	-	-	23
Visk.	1,4381 - 0,0049	MCV	0,0623	-0,59	43	-	-	46
Visk.	1,2354 - 0,0039	MCV	0,0641	-0,49	43	-	-	115
Visk.	1,1111 - 0,0031	MCV	0,0784	-0,34	43	-	-	230
Spezies: Ferkel								
Visk.	0,2928 + 0,0049	Hkt	0,0688	0,49	64	65	0-49 d	230
Visk.	0,2296 + 0,0095	Hkt	0,0531	0,68	23	65	0-49 d	230
Visk.	1,6986 - 0,0086	MCV	0,0839	-0,62	43	-	-	23
Visk.	1,5596 - 0,0085	MCV	0,0766	-0,64	43	-	-	46
Visk.	1,2643 - 0,0061	MCV	0,0769	-0,52	43	-	-	115
Visk.	1,2230 - 0,0064	MCV	0,0847	-0,50	43	-	-	230

Tab. 5 Patienten mit angeborenen cyanotischen Herzvitien und cerebrovaskulären Insulten

Nr.	Name	Geschlecht	Alter	Diagnose
1	O.J.	w	2 5/12 J	TGA, VSD, Embolie mit Hemiparese
2	F.D.	m	1 5/12 J	Tca, ASD, DB, Embolie
3	G.M.	m	6/12 J	TGA, VSD, pH Embolie
4	R.P.	m	9/12 J	TGA, VSD, PS, Embolie
5	K.K.	m	8/12 J	TGA, DB, pH, Embolie
6	B.J.	w	2 11/12 J	TGA, VSD, PA, Embolie

Fortsetzung zu Tab. 5

Nr.	Hb g%	Ery Mill/mm^3	Hkt Vol%	MCV fl	Fe µg/kg	EBK µg/kg	TZ
1	19,0	8,39	61,8	73	63	436	203
2	16,8	6,78	62,3	61	10	550	172
3	14,5	6,69	48,8	68	10	498	149
4	12,8	5,54	44,2	79	15	425	76
5 a	-	-	46,5	-	40	585	-
b	14,8	5,59	45,7	83	30	480	322
6 a	-	-	68,4	-	-	-	-
b	18,3	6,52	58,6	88	-	-	101

a vor Austauschtransfusion

b nach Austauschtransfusion

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. BARBEE, J.H., and COKELET, G.R.:
The Fahraeus effect.
Microvasc. Res. 3 : 6-16 (1971 a)

2. BARBEE, J.H., and COKELET, G.R.:
Prediction of blood flow in tubes with diameters as small as 29 µ.
Microvasc. Res. 3 : 17-21 (1971 b)

3. BARRAS, J.-P.:
L'écoulement du sang dans les capillaires.
Helv. Med. Acta 34 : 468-477 (1971)

4. BAUSTAD, B., and NAFSTAD, J.:
Haematological response to vitamin E in piglets.
Br. J. Nutr. 28 : 183-190 (1972)

5. BETKE, K.:
Der Eisenhaushalt des Kindes;
in KEIDERLING Eisenstoffwechsel, S. 128
(Thieme, Stuttgart 1959 b)

5. BETKE, K., KLEIHAUER, E., PETER, H., POSER, G., und SCHICHT, I.:
Rote Blutwerte bei gesunden Kindern aus Familien und aus Heimen.
Dtsch. Med. Wochenschr. 25 : 1197-1203 (1964)

6. BIERI, J.G., EVARTS, R.P., and GART, J.J.:
Relative activity of α-Tocopherol and β-Tocopherol in preventing oxidative red cell hemolysis.
J. Nutr. 106 : 124-127 (1976)

7. BOLLINGER, A., LÜTHY, E., und JENNY, E.:
Vollblutviskosität bei verschiedenen Schergeschwindigkeiten und ihre Beeinflussung durch niedermolekulares Dextran.
Klin. Wochenschr. 45 : 939 (1967)

8. BOLLINGER, A., und LÜTHY, E.:
Blood viscosity and blood flow in the human forearm.
Helv. Med. Acta 34 : 255 (1968)

9. BOROVICZENY, K.G. v. (ed.):
Standardization in hematology. III.
Bibl. Haematol. Fasc. 24. (1966)

10. BRAASCH, D., und JENNETT, W.:
Erythrozytenflexibilität, Hämokonzentration und Reibungswiderstand in Glaskapillaren mit Durchmesser zwischen 6 - 50 µ.
Pfluegers Arch. 302 : 245-254 (1968)

11. BURTON, A.C.:
Physiologie und Biophysik des Kreislaufes.
(Schattauer, Stuttgart 1969 a)

12. CARD, R.T., and WEINTRAUB, L.R.:
Metabolic abnormalities of erythrocytes in severe iron deficiency.
Blood 37 : 725-732 (1971)

13. COTTRILL, C.M., and KAPLAN, S.:
Cerebral vascular accidents in cyanotic congenital heart disease.
Am. J. Dis. Child. 125 : 484-487 (1973)

14. COULTER jr., N.A., and PAPPENHEIMER, J.R.:
Development of turbulence in
flowing blood.
Am. J. Physiol. 159 : 401-408 (1949)

15. CHIEN, S., USAMI, S., TAYLOR, H.M.,
LUNDBERG, T.L., and GREGERSEN, M.J.:
Effects of hematocrit and plasma proteins
on human blood rheology at low shear
rates.
J. Appl. Physiol. 21 : 81-87 (1966)

16. CHIEN, S., USAMI, S., DELLENBACK, J., and
GREGERSEN, M.J.:
Blood viscosity: influence of erythro-
cyte deformation.
Science 157 : 827-829 (1967)

17. CHIEN, S., USAMI, S., DELLENBACK, J., and
GREGERSEN, M.J.:
Shear-dependent deformation of erythro-
cytes in rheology of human blood.
Am. J. Physiol. 219 : 143-153 (1970)

18. CHIEN, S.:
Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity.
Science 168 : 977-978 (1970)

19. CHIEN, S., USAMI, S., DELLENBACK, J., and GREGERSEN, M.J.:
Shear-dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes in blood rheology.
Am. J. Physiol. 219 : 143-153 (1970)

20. CHIEN, S., USAMI, S., and JAN, K.-M.:
Fundamentals determinants of blood viscosity;
in DOWDELL The Symposion on Flow
Pittsburgh (1971)

21. CHIEN, S.:
Present state of blood rheology;
in MESSMER and SCHMID-SCHÖNBEIN
Hemodilution; p. 1
(Karger, Basel 1972)

22. DAWES, R.L.F., and PARK, C.:
A method for the determination of hemoglobin as cyanmethemoglobin for use in conjunction with the Coulter Counter.
J. Med. Lab. Technol. 27 : 58 (1970)

23. DEVENDRAN, T., KLINE, K.A., und SCHMID-SCHÖNBEIN, H.:
Capillary viscometry of erythrocyte suspensions in various media.
Am. Soc. Mech. Eng. Publ. 73 - WA Bio. 35 : 1-4 (1973)

24. DINTENFASS, L.:
Inversion of the Fahraeus-Lindqvist phenomenon in blood flow through capillaries of diminishing radius.
Nature 215 : 1099-1100 (1967)

25. DITTRICH, H.:
Zur Methodik und Bedeutung des Hämatokritwertes im Zusammenhang anderer wichtiger diagnostischer Meßgrößen in der Chirurgie.
Langenbeck`s Arch. Chir. 302 : 118 (1963)

26. FAHRAEUS, R., and LINDQVIST, T.:
The viscosity of the blood in narrow capillary tubes.
Am. J. Physiol. 96 : 562-568 (1931)

27. GEIGY DOCUMENTA:
Wiss. Tabellen 7. Aufl.
(Geigy, Basel 1969)

28. GOLDSMITH, H.L.:
Deformation of human red cells in tube flow.
Biorheology 7 : 235- 242 (1971)

29. GORDON, H.H., NITOWSKY, H.M., TILDON, G.T., and LEVIN, S.:
Studies of tocopherol deficiency in infants and children.
Pediatrics 21 : 673 (1958)

30. GOSEN v., J.:
Inaugural - Dissertation
München 1977 (In Vorbereitung)

31. GREGERSEN, M.J., PERIC, B., CHIEN, S., SINCLAIR, D., CHANG, C., and TAYLOR, H.: Viscosity of blood at low shear rates: observations on its relation to volume concentration and size of red cells. in COPLEY proc. 4th int. Congr. Rheology 4 : 136 (Interscience, New York 1965)

32. HAGEN, G.: Über die Bewegung des Wassers in engen zylindrischen Röhren. Poggendorff`sche Ann. Phys. Chem. 46 : 423-442 (1839)

33. HANDBOOK of CHEMISTRY and PHYSICS edited by HODGMAN, C.D., p. 2257 (Chem. Rubber Co, Cleveland 1962)

34. HAYNES, R.H.: Physical basis of the dependence of blood viscosity on tube radius. Am. J. Physiol. 198 : 1193-1200 (1960)

35. HERSHKO, C., and CARMELI, D.:
The effect of packed cell volume, hemoglobin content and red cell count on whole blood viscosity.
Acta Haematol. 44 : 142-154 (1970)

36. HESS, W.:
Blutviskosität und Blutkörperchen.
Pfluegers Arch. 140 : 354 (1911)

37. HESS, W.:
Gehorcht das Blut dem allgemeinen Strömungsgesetz der Flüssigkeiten?
Pfluegers Arch. 162 : 187-224 (1915)

38. HOCHMUTH, R.M., MARPLE, R.N., and SUTERA, S.P.:
Capillary blood flow: erythrocyte deformation in glass capillaries.
Microvasc. Res. 2 : 409-419 (1970)

39. JONES, A.L.:
On the flow of blood in a tube.
Biorheology 3 : 183-188 (1966)

40. KONTRAS, S.B., and BODENBENDER, J.G.:
Blood viscosity studies in congenital heart disease.
J. Pediatr. 72 : 583 (1968)

41. KONTRAS, S.B., BODENBENDER, J.G., CRAENEN, J., and HOSIER, D.M.:
Hyperviscosity in congenital heart disease.
J. Pediatr. 76 : 214-220 (1970)

42. KURSA, J., and KROUPOVA, V.:
Osmotic and oxidative haemolysis of erythrocytes in calves with white muscle disease.
Res. Vet. Sci. 20 : 97 (1976)

43. LAUBER, K.:
Bestimmung von Serumeisen und Eisenbindungskapazität ohne Enteiweißung.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 3 : 96 (1965)

44. LINDERKAMP, O., MAYR, S., SENGESPEIK, Ch., KLOSE, H., und BETKE, K.:
Eisenmangel bei Vorliegen von cyanotischen Herzvitien: Eine Ursache für cerebrale Komplikationen.
Monatsschr. Kinderheilkd. 124 : 301-302 (1976)

45. MALL, J.P.:
Die Blut- und Lymphwege im Dünndarm des Hundes. - Abhandlungen der Mathematisch-Physischen Classe der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften 14 : 152 (1888);
in GAUER, O.H., KRAMER, K., JUNG, R.
Physiologie des Menschen; Bd 3 : 166
(Urban & Schwarzenberg, München 1972)

46. MARTELLE, R.R., and LINDE, L.M.:
Cerebrovascular accidents with tetralogy of Fallot.
Am. J. Dis. Child. 101 : 206-209 (1961)

47. MAYR, S.:
Hämatologische Daten von Säuglingen und Kindern mit angeborenem cyanotischem Herzfehler: Einfluß von Eisenmangel und Eisentherapie.
Inaugural - Dissertation
(München 1977)

48. MERRILL, E.W.:
Rheology of blood.
Physiol. Rev. 49 : 863 (1969)

49. MESSMER, K., SUNDER-PLASSMANN, L., KLOEVEKORN, W.P., and HOLPER, K.:
Circulatory significance of hemodilution: rheological changes and limitations.
Adv. Microcirculation 4 : 1-77 (1972)

50. MÜLLER-PRASUHN, W.:
Über die Verwertbarkeit des elektronischen Zählgerätes Coulter Counter "Modell D" bei der Zählung von Erythrozyten und Leukozyten des Schweines.
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 78 : 533 (1970)

51. NYGAARD, K.K., WILDER, M., and BERKSON, J.:
The relation between viscosity of the blood and the relative volume of erythrocytes (hematocrit value).
Am. J. Physiol. 114 : 128 (1935)

52. OHSHIMA, N.:
Hemorheology in hyper- and hypoviscosity syndrome.
Thromb. Res. 8 : 9-16 Suppl. II (1976)

53. OIKNINE, C., et AZELVANDRE, F.:
Rhéologie du sang et effet Fahraeus-Lindqvist.
Agressologie 17 : 167-174 (1976)

54. ONGKOWIDJAJA, J.M.:
Einfluß von Vitamin-E-Mangel auf hämatologische Parameter neugeborener Ferkel.
Inaugural - Dissertation
(München 1977)

55. OSKI, F.A., and BARNESS, L.A.:
Vitamin E deficiency: a previously unrecognized cause of hemolytic anemia in the premature infant.
J. Pediatr. 70 : 211-220 (1967)

56. PHORNPHUTKUL, C., ROSENTHAL, A., NADAS, A.S.:
Cerebrovacular accidents in infants and children with cyanotic congenital heart disease.
Am. J. Cardiol. 32 : 329-334 (1973)

57. POISEUILLE, J.L.M.:
Recherches expèrimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de très petit diamètres.
C. R. Acad. Sci. 11 : 961-967, 1041-1048 (1840)

58. PIROFSKY, B.:
The determination of blood viscosity in man by a method based on Poiseuille's law.
J. Clin. Invest. 32 : 292 (1953)

59. RAMSAY, W.N.M.:
The determination of iron in blood plasma or serum. I
Clin. Chim. Acta 2 : 214-220 (1957)

60. RAMSAY, W.N.M.:
The determination of the total iron-binding-capacity of serum. II
Clin. Chim. Acta 2 : 221 (1957)

61. RAND, P.W.,LACOMBE, E., HUNT, H.E., and AUSTIN, W.H.:
Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions.
J. Appl. Physiol. 19 : 117-122 (1964)

62. RATKE, G.:
Relación entre viscosidad relativa de la sangre y concentracion; tamãno y forma de los eritrocitos.
Rev. Soc. Arg. Biol. 34 : 1-6 (1958)

63. REYNOLDS, O.:
An experimental investigation of the circumstances which determine wether the motion of water shall be direct or sinous and of the law of resistance in parallel channels.
Philos. Trans. R. Soc. Lond. / Ser A 174 : 935-982 (1883)

64. RITCHIE, J.H., FISH, M.B., McMASTERS, V., and GROSSMAN, M.:
Edema and hemolytic anemia in premature infants: a vitamin E deficiency syndrome.
N. Engl. J. Med. 279 : 1185-1190 (1968)

65. ROSENBLUM, W.J.:
The differential effect of elevated blood viscosity on plasma and erythrocyte flow in the cerebral microcirculation of the mouse.
Microvasc. Res. 2 : 399-408 (1970)

66. ROSENTHAL, A., NATHAN, D.G., MARTY, A.T., BUTTON, L.N., MIETTINEN, O.S., and NADAS, A.S.:
Acute hemodynamic effects of red cell volume reduction in polycythemia of cyanotic congenital heart disease.
Circulation 42 : 297-307 (1970)

67. ROSSI, E., WEBER, J.W., und KÜNZLER, R.:
Die verkappten Anämien bei kongenitalen cyanotischen Herzfehlern; ein Problem für die Praxis.
Schweiz. Med. Wochenschr. 52 : 1618-1621 (1961)

68. RUDOLPH, A.M., NADAS, A.S., and BORGES, W.H.:
Hematologic adjustment to cyanotic congenital heart disease.
Pediatrics 11 : 454 (1953)

69. SACHS, L.:
Statistische Auswertungsmethoden, 2. Aufl.
(Springer, Heidelberg 1969)

70. SCHALM, O.W., JAIN, N.C., and CARROLL, E.J.:
Veterinary Hematology
(Lea & Febinger, Philadelphia 1975)

71. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., GAEHTGENS, P., and
HIRSCH, H.:
On the shear rate dependence of red
cell aggregation in vitro.
J. Clin. Invest. 47 : 1447- (1968)

72. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., WELLS, R.E., and
SCHILDKRAUT, R.:
Microscopy and viscosimetry of blood
flowing under uniform shear rate
(rheoscopy).
J. Appl. Physiol. 26 : 674-678 (1969 a)

73. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., WELLS, R.E., and
GOLDSTONE, J.:
Influence of deformability of human
red cells upon blood viscosity.
Circ. Res. 25 : 131 (1969 b)

74. SCHMID-SCHÖNBEIN, H.:
Hemorheological aspects of splenic function
In: The Splen (Structure,Function,
Pathology, Clinical aspects, Therapy), p. 67
Ed.: LENNERT, K., HARMS, D.
(Springer, Berlin-Heidelberg-New York
1970)

75. SCHMID-SCHÖNBEIN, H.:
Normale Fliesseigenschaften des Blutes
und deren krankhafte Veränderungen.
Schweiz. Med. Wochenschr. 101 : 1766-1772
(1971)

76. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., and WELLS, R.E.:
Rheological properties of human erythrocytes and their influence upon the
anomalous viscosity of blood.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.
63 : 146-219 (1971)

77. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., GALLASCH, G., GOSEN, J.v.,
VOLGER, E., and KLOSE, H.J.:
Red cell aggregation in blood flow.
I. New methods of quantification.
Klin. Wochenschr. 54 : 149-157 (1976)

78. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., GALLASCH, G., GOSEN, J.v., VOLGER, E., and KLOSE, H.J.:
Red cell aggregation in blood flow.
II. Effect on apparent viscosity of blood.
Klin. Wochenschr. 54 : 159-167 (1976)

79. SNYDER, G.K.:
Erythrocyte evolution: the significance of the Fahraeus-Lindqvist phenomenon.
Respir. Physiol. 19 : 271-278 (1973)

80. STONE, H.O., THOMPSON Jr., H.K., and SCHMIDT-NIELSEN, K.:
Influence of erythrocytes on blood viscosity.
Am. J. Physiol. 214 : 913-918 (1968)

81. STRUMIA, M.M., and PHILLIPS, M.:
Effect of red cell factors on the relative viscosity of whole blood.
Am. J. Clin. Pathol. 39 : 464-474 (1963)

82. THURSTON, G.B.:
The viscosity and viscoelasticity of blood in small diameter tubes.
Microvasc. Res. 11 : 133-146 (1976)

83. TREVAN, J.W.:
The viscosity of blood.
J. Biochem. 12 : 60-71 (1918)

84. TUDHOPE, G.R., and HOPKINS, J.:
Lipid peroxidation in human erythrocytes in tocopherol deficiency.
Acta Haematol. 53 : 98-104 (1975)

85. TYLER, H.R., and CLARK, D.B.:
Cerebrovascular accidents in patients with congenital heart disease.
Arch. Neurol. Psychiatr. 77 : 483-490 (1957)

86. USAMI, S., CHIEN, S., and GREGERSEN, M.J.:
The viscometric characterics of the blood of elephant, man, dog, sheep and goat at low shear rate.
Am. J. Physiol. 217 : 884-890 (1969)

87. VIRGILIO, R.W., LONG, D.M., MUNDTH, E.D., and McCLENATHAN, J.E.:
The effect of temperature and hematocrit on the viscosity of blood.
Surgery 55 : 825 (1964)

88. WALSER, K., und SCHWARZ, V.:
Untersuchungen zur mutterlosen Ferkelaufzucht mit Fruminal komplett.
2. Mitteilung: Das rote Blutbild der Ferkel.
Tierärztl. Umschau 24 : 431-441 (1969)

89. WEED, R.I.:
The importance of erythrocyte deformability.
Am. J. Med. 49 : 147-150 (1970)

90. WEIPPL, G.:
Eisenmangelanämie im Kindesalter.
Intern. Praxis 1 : 469 (1961)

91. WELLS, R.E., and MERRILL, E.W.:
Shear rate dependence of the viscosity of whole blood and plasma.
Science 133 : 763 (1961 a)

92. WELLS, R.E., and MERRILL, E.W.:
The variability of blood viscosity.
Am. J. Med. 31 : 505 (1961 b)

93. WELLS, R.E., DENTON, R., and MERRILL, E.W.:
Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer.
J. Lab. Clin. Med. 57 : 646-656 (1961)

94. WELLS, R.E., MERRILL, E.W., GABELNICK, H., DRAPER, C.S., GILLINSON Jr., P.J., and DAUWATER, C.R.:
Shear rate dependence of viscosity of blood. Interaction of red cell and plasma proteins.
Trans. Soc. Rheol. 6 : 19 (1962)

95. WELLS, R.E., and SCHMID-SCHÖNBEIN, H.:
Red cell deformation and fluidity of concentrated red cell suspensions.
J. Appl. Physiol. 27 : 213 (1969)

96. WELLS, R.E.:
Syndromes of hyperviscosity.
N. Engl. J. Med. 283 : 183 (1970)

97. WELLS, R.E., SCHMID-SCHÖNBEIN, H., and GOLDSTONE, J.:
Flow behavior of red cells in pathologie sera existence of a yield shear stress in the absence of fibrinogen in theoretical and clinical hemorheology.
Proc. 2nd Int. Conf. Hemorheology Heidelberg 1969
(Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971)

98. WINTROBE, M.M.:
Clinical Hematology.
6th edition
(Lea & Febinger, Philadelphia 1967)

10. LEBENSLAUF

Hans-Christoph Otto Sengespeik, geboren am 30. September 1948 in Eggersdorf/Berlin

Eltern: Hans-Stephan Meyer und Erika Sengespeik

1955 - 1958	Besuch der Volksschule am Winthirplatz in München
1958 - 1969	Übertritt in das Internat in Windsbach, dort Volksschule und Hum. Gymnasium mit Abitur
1969/1970	Studium der Psychologie an der Ludwig-Maximilian-Universität München
1970	Wechsel zum Studium der Human-Medizin
1972/1973	Physikum
1974	Beginn mit den Arbeiten für die vorgelegte Dissertation
1976	Staatsexamen
1976/1977	Medizinalassistentenzeit an der chirurg. Klinik Dr. Schreiber und am städt. Krankenhaus München-Harlaching
1978/1979	Grundwehrdienst bei der Bundeswehr als Truppenarzt
10/1979	Assistenzarzt an der Universitätskinderklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital